

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl

**Implementierung des Lung Allocation Score in Deutschland:
Auswirkungen auf das Outcome nach Lungentransplantation
am Transplantationszentrum Großhadern**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julia Paulina Holzborn, geb. Lohse

aus Frankfurt am Main

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. René Schramm
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Michael Schmoeckel Prof. Dr. med. Jürgen Behr Prof. Dr. med. Arnold Trupka
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. univ. Dr. biol. hom. Nikolaus Kneidinger
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	12.07.2018

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
2. Geschichte der Lungentransplantation	6
3. Indikationen und Kontraindikationen für Lungentransplantation.....	8
3.1 Indikationen.....	8
3.2 Kontraindikationen.....	11
4. Transplantationsverfahren	11
5. Morbidität und Mortalität nach Lungentransplantation	13
5.1 Morbidität.....	13
5.2 Mortalität.....	14
6. Organspende und Organvermittlung in Deutschland.....	15
6.1 Rechtliche Grundlagen.....	15
6.2 Organspendeprozess.....	17
6.3 Organvermittlung (Allokation)	19
7. Der Lung Allocation Score (LAS)	22
7.1 Allokation von Spenderlungen vor Einführung des LAS	22
7.2 Entwicklung und Einführung des LAS in den USA	22
7.3 Einführung des LAS in Deutschland.....	25
8. Fragestellung.....	27
9. Patienten und Methoden	27
9.1 Studiendesign	27
9.2 Analyseparameter.....	28
9.2.1 Präoperative Basisparameter der Organempfänger.....	28
9.2.2 Parameter der Organspender	29
9.2.3 Parameter zur Erfassung des Transplantationsergebnisses (Outcome).....	30
9.3 Methoden.....	30
10. Ergebnisse.....	31
10.1 Präoperative Basisparameter der Organempfänger.....	31
10.2 Parameter der Organspender	36
10.3 Parameter zur Erfassung des Transplantationsergebnisses (Outcome).....	37
10.3.1 Krankenhausaufenthaltsdauer	37
10.3.2 Überleben	41

11. Diskussion	45
11.1 Warteliste	46
11.2 Lung Allocation Score (LAS)	47
11.3 Verteilung der Lungengrunderkrankungen	48
11.4 Rettungsallokation.....	49
11.5 Outcome	49
12. Zusammenfassung	52
12.1 Fazit.....	54
13. Abbildungsverzeichnis	56
14. Tabellenverzeichnis	58
15. Literaturverzeichnis	59
16. Anhang.....	63
17. Eidesstattliche Erklärung.....	82
18. Danksagung.....	83

Abkürzungsverzeichnis

A1ATD	Alpha-1-Antitrypsinmangel
ARDS	Akutes Lungenschädigungssyndrom
BÄK	Bundesärztekammer
BiPAP	Biphasischer positiver Atemwegsdruck
BMI	Body Mass Index
BO	Bronchiolitis Obliterans
BOS	Bronchiolitis Obliterans Syndrom
CF	Cystische Fibrose
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CREST	Limitierte systemische Sklerodermie
DHHS	US Department of Health and Human Services
DLTx	Doppellungentransplantation
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DTG	Deutsche Transplantationsgesellschaft
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
eLAS	exceptional LAS
ET	Eurotransplant
FEV1	Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen
FiO2	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HU	Hochdringlichkeitsstatus (High Urgency)
ILA	Interventionelle Lungenunterstützung
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
ILF/IPF	Idiopathische Lungenfibrose
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
LAS	Lung Allocation Score
LTx	Lungentransplantation

MLTG	Munich Lung Transplant Group
NT	Nicht transplantabel (Status)
NYHA	New York Heart Association
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
(I)PAH	(Idiopathische) pulmonal-arterielle Hypertonie
PAP	pulmonal-arterieller Druck
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCWP	pulmonal-kapillärer Wedge Druck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Beatmungsdruck
PGD	Primary Graft Dysfunction
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Re-LTx	Retransplantation
SLTx	Einzellungentransplantation
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
T	Transplantabel (Status)
TPG	Transplantationsgesetz
Tx	Transplantation
U	Dringlichkeitsstatus (Urgency)
UNOS	United Network for Organ Sharing
6-MWT	6-Minuten-Gehtest

1. Einleitung

Die Transplantationsmedizin in Deutschland sieht sich derzeit wie selten zuvor dem Problem der Diskrepanz zwischen Angebot und Nachfrage an Spenderorganen ausgesetzt. Bezogen auf die Lunge standen im Jahr 2015 in Deutschland 296 durchgeführte Transplantationen (davon eine nach Lebendspende) 409 Patienten zum Jahresende auf der Warteliste gegenüber¹. Um dieser Knappheit der Organe möglichst effektiv durch die optimale Nutzung von Spenderorganen zu begegnen, erfolgen deren Verteilung und Vermittlung in Deutschland durch die 1967 gegründete internationale Non-Profit-Organisation Eurotransplant mit Sitz in Leiden (Niederlande). Der eklatante Organmangel macht dabei das Führen von Wartelisten notwendig, die bis Ende 2011 für die Transplantation von Lungen in verschiedene Dringlichkeitsstufen unterteilt wurden. Vorrangiges Ziel war es dabei, die Wartelistensterblichkeit zu reduzieren. Die Berücksichtigung allein der Wartezeit sowie Dringlichkeit neben Größen- und Blutgruppenkompatibilität greift jedoch zu kurz und vernachlässigt die im Transplantationsgesetz (§ 12 Abs. 3 S.1 TPG)² niedergelegte Forderung nach Erfolgsaussicht einer Transplantation: „Die vermittlungspflichtigen Organe sind von der Vermittlungsstelle nach Regeln, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen, insbesondere nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit für geeignete Patienten zu vermitteln“.

Mit der Einführung des Lung Allocation Scores (LAS) in Deutschland am 10. Dezember 2011 durch Eurotransplantⁱ erfüllt das Vergabeverfahren nun beide in der Gesetzesermächtigung genannten Vorgaben, nämlich neben der Dringlichkeit auch die Chance auf Erfolg nach Transplantation, d. h. die kalkulierte Überlebenswahrscheinlichkeit ein Jahr nach Transplantation. Ziel ist es demnach, diejenigen Patienten bei der Organallokation zu priorisieren, die ein hohes Sterberisiko auf der Warteliste aufweisen und gleichzeitig gute Aussichten auf Erfolg nach Operation haben, woraus ein optimaler Nutzen des Spenderorgans als knapper Ressource erzielt werden soll. Zugrunde liegt diesem neuen, in den USA entwickelten und dort bereits 2005 etablierten Verfahren die Berechnung des sogenannten Überlebensvorteils durch Transplantation (Transplantationsvorteil, Benefit), welcher sich aus einer mathematischen Gegenüberstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit auf der Warteliste für das folgenden Jahr (Dringlichkeit) sowie für das erste Jahr nach Transplantation (Erfolgsaussicht) ergibt. Der

ⁱ Die Einführung des LAS in Deutschland am 10.12.2011 erfolgte auf Basis der Richtlinien der Bundesärztekammer in der Fassung vom 11.11.2011 (veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt, Jg. 108, Heft 45).

LAS wird mit Hilfe eines Zahlenwertes auf einer Skala von 0 bis 100 ausgedrückt.³ Je größer dabei der Wert, desto höher der Transplantationsvorteil und dementsprechend der Rang auf der Warteliste. Die LAS-basierte Vergabe von Spenderorganen schafft neben oben genannter Neuerung zudem maximale Transparenz für den einzelnen Patienten, der sich jederzeit aufgrund seines individuell errechneten Wertes über seine Warteplatzposition informieren kann.

Über drei Jahre nach Umstellung der Vergabekriterien für Lungentransplantationen durch Einführung des LAS in Deutschland bietet sich nun die Gelegenheit, auf Basis erster vorliegender Patientendaten die möglichen Folgen des geänderten Vergabeprozesses anhand einer retrospektiven Datenanalyse zu erfassen und ihn somit einem Praxistest zu unterziehen. Zu diesem Zweck beschäftigt sich die vorliegende Arbeit damit, das postoperative Outcome einer Gruppe von Patienten, die nach Einführung des LAS transplantiert wurden, mit jenem einer Gruppe von Patienten, die noch im Rahmen des alten Allokationssystems operiert wurden, zu vergleichen.

2. Geschichte der Lungentransplantation

Die erste einseitige Lungentransplantation am Menschen erfolgte im Jahre 1963 durch J. D. Hardy von der University of Mississippi, nachdem zuvor in den 1940er und 50er Jahren die physiologisch-technische Realisierbarkeit des operativen Prozesses sowie mögliche Methoden der Immunsuppression an mehreren Hundert Hunden erforscht wurden.^{4 5} Der Empfänger einer linken Spenderlunge war ein 58-jähriger, an einem Bronchialkarzinom erkrankter Häftling, der nach erfolgreicher Operation und suffizienter Transplantatfunktion am achtzehnten postoperativen Tag aufgrund Nierenversagens starb. Neben einer initialen Cobalt-Bestrahlungstherapie erfolgte die Immunsuppression des Patienten mit Azathioprin sowie Prednisolon und es ergaben sich weder prä- noch postmortal Hinweise auf Abstoßung des transplantierten Organs.⁶

Im Anschluss an diesen ersten, die prinzipielle Machbarkeit demonstrierenden Versuch, final fortgeschrittenen Lungenerkrankungen mit Hilfe einer Transplantation zu begegnen, fanden in den folgenden zwei Jahrzehnten weltweit mehr als 40 Lungentransplantationen statt.⁷ Das postoperative Outcome blieb jedoch trotz technischer Fortschritte in diesem Zeitraum hinter den Erwartungen zurück.^{8 9} Bis auf einen Patienten, der zehn Monate überlebte¹⁰, starben die meisten innerhalb der ersten vier Wochen nach Operation.¹¹ Neben Transplantatabstoßung, systemischen Infektionen und respiratorischem Versagen¹² stellte insbesondere die mangel-

hafte Heilung der bronchialen Anastomosen die Transplantationsmedizin vor eine große Herausforderung.^{13 14 15} Erst die Einführung von Cyclosporin A als immunsupprimierendem Medikament und dessen erfolgreiche Anwendung in der Transplantationsmedizin Anfang der 1980er Jahre führte auf dem Gebiet der Lungentransplantation zu großen Fortschritten.¹⁶ So erfolgte die erste aussichtsreiche Herz-Lungen-Transplantation durch Bruce A. Reitz vom Stanford Medical Center im Jahre 1981.¹⁷ Joel D. Cooper und mit ihm der Toronto Lung Transplant Group war es 1983 erstmals möglich, eine langfristig erfolgreiche Einzellungentransplantation an einem Patienten mit pulmonaler Fibrose im Endstadium durchzuführen. Nach einem nur sechswöchigen Krankenhausaufenthalt überlebte der Patient über sechs Jahre, bevor er an Nierenversagen starb.⁷ Die erste en-bloc-Doppellungentransplantation erfolgte 1986 ebenfalls durch die Toronto Lung Transplant Group mit dem Ziel, von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) betroffenen Patienten eine terminale Behandlungsoption bieten zu können. Bis 1987 führten Cooper und seine Mitarbeiter fünf weitere Doppellungentransplantationen durch und berichteten in diesem Zusammenhang von „einem guten Befinden der Organempfänger fünf bis fünfzehn Monate nach Operation“¹⁸. Motiviert von diesen und weiteren Erfolgen des Transplantationsteams in Toronto¹⁹ konnte von nun an eine stetige Zunahme von Lungentransplantationen durch das Internationale Lungentransplantationsregister der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) verzeichnet werden, wobei es sich in den meisten Fällen zunächst um die Übertragung von Einzellungen handelte.²⁰ Ging es bei den bis dato durchgeführten Operationen stets um die Verpflanzung von Organen verstorbener Spender, gelang Starnes im Jahre 1990 erstmals die Transplantation des rechten Lungenlappens eines lebenden Erwachsenen auf dessen 12 Jahre alte Tochter.²¹ Weitere uni- sowie bilaterale Lebendtransplantationen folgten und ermöglichten insbesondere Kindern mit fortgeschrittenen Lungenerkrankungen die zeitnahe Organverpflanzung in Unabhängigkeit eines Fremdspenders.

Seit Beginn der ersten erfolgreichen Lungentransplantationen in den frühen 1980er Jahren stieg deren Zahl bis zum heutigen Zeitpunkt kontinuierlich und auch das Indikationsspektrum wurde vielfältiger. Erstmals im Jahr 2002 übertraf die Zahl an Doppellungentransplantationen jene der Einzellungentransplantationen, was nach Angaben der ISHLT auf ein besseres Langzeitüberleben sowie eine bessere Lungenfunktion nach bilateraler Operation zurückgeführt werden konnte.²² So wurden von der International Society for Heart and Lung Transplantation im Jahr 2013 bei einer Gesamtzahl von 3.893 Eingriffen weltweit 75 % Doppellungentransplantationen registriert.²³

Einen weiteren bedeutenden Meilenstein in der Geschichte der Lungentransplantation stellt die 2005 in den USA vollzogene Änderung des Verteilungssystems von Spenderlungen dar. Wie bereits einleitend beschrieben, reformierte die Einführung des Lung Allocation Score (LAS) die Vergabe von Spenderorganen in den Vereinigten Staaten derart, als die Zuteilung nun nicht mehr allein auf Basis der Wartelistenzeit der potenziellen Empfänger beruhte, sondern auch die jeweilige Dringlichkeit und postoperative Aussicht auf Erfolg berücksichtigte. Ende 2011 wurde dieses System auf Deutschland übertragen, wobei es zu beachten gilt, dass die Allokation von Lungen hierzulande bereits vor Einführung des LAS nach dem Kriterium der Dringlichkeit erfolgte und somit lediglich der Aspekt der postoperativen Erfolgsaussicht ein Novum darstellte.

Von den initialen experimentellen Ansätzen auf dem Gebiet der Lungentransplantation bis heute sind nunmehr über 70 Jahre vergangen. Von 1985 bis Juni 2014 wurden weltweit über 51.000 Lungentransplantationen an mehr als 150 Zentren vorgenommen, von denen sich 15 in Deutschland befinden. Diese Zahlen sowie der kontinuierliche jährlich zu verzeichnende Anstieg an operativen Eingriffen – im Jahre 2013 waren es weltweit 3.893 Transplantationen im Vergleich zu 1994 mit 1.160 Eingriffen – spiegeln den Erfolg der Lungentransplantation als allgemein akzeptierte und anerkannte Therapieoption für Patienten mit Lungenerkrankungen im final fortgeschrittenen Stadium wider.²³

3. Indikationen und Kontraindikationen für Lungentransplantation

3.1 Indikationen

Gemäß den durch die Bundesärztekammer formulierten Richtlinien zur Organtransplantation „kann eine Lungentransplantation medizinisch indiziert sein, wenn

- ein hochgradiges respiratorisches Versagen trotz Ausschöpfung aller anderen Behandlungsoptionen nicht rückbildungsfähig ist, damit mit einer sehr begrenzten Lebensprognose (geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate unter 50%) und/oder hochgradig eingeschränkten Lebensqualität verbunden ist und
- durch die Transplantation mit hinreichender Aussicht auf Erfolg behandelt werden kann.“²⁴

In Bezug auf die Lunge bedeutet dies, dass eine terminale Lungenerkrankung mit starker respiratorischer Insuffizienz vorliegen muss, für die unter Ausschöpfung sämtlicher konservativer Behandlungsoptionen lediglich noch eine Transplantation als Therapieform in Betracht kommt.

In den Jahren von 1995 bis Mitte 2014 wurden der ISHLT weltweit ca. 45.000 Lungentransplantationen am erwachsenen Patienten gemeldet. Mit einem prozentualen Anteil von 36 % macht dabei die dem operativen Eingriff zugrundeliegende Diagnosegruppe der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD/Emphysem, inkl. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (A1ATD)) den mit Abstand größten Teil aus, gefolgt von den interstitiellen Lungenerkrankung (ILD, inkl. Lungenfibrose) mit 28 % und der cystischen Fibrose (CF) mit 16 %.²³ Weitere Indikationen für Lungentransplantationen sind die pulmonal-arterielle Hypertonie, Retransplantationen (vornehmlich nach Bronchiolitis-Obliterans-Syndrom) sowie in selteneren Fällen unter anderem die Sarkoidose, Lymphangioleiomyomatose, obliterative Bronchiolitis und die systemische Sklerodermie.

Vergleicht man diese Daten mit den aktuellen kontinentübergreifenden Entwicklungen in Abbildung 1, so fällt auf, dass die beiden führenden Diagnosekategorien COPD (hier separat betrachte ohne A1ATD) und ILD (inkl. Lungenfibrose) sich seit dem Jahre 2005 zahlenmäßig zunehmend angleichen und seit 2011 mit jeweils ca. 30 % nahezu gleichauf liegen. Diese Angleichung an der Spitze der Verteilung der Diagnosegruppen ist in den USA bereits seit 2005 erkennbar und gut vereinbar mit einer Priorisierung von ILD-Patienten aufgrund hoher LAS-Werte nach Implementierung des neuen Allokationssystems²⁵ (siehe hierzu Kapitel 11.3).

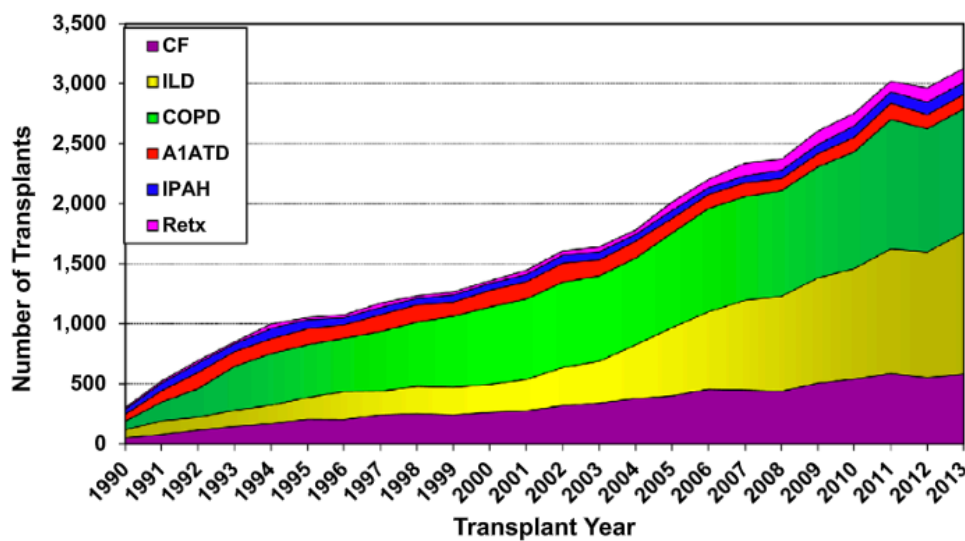


Abbildung 1: Anzahl der weltweiten Lungentransplantationen an Erwachsenen nach Hauptindikationen und Jahr der Transplantation von 1990 bis 2013. CF = cystische Fibrose; ILD = interstitielle Lungenerkrankung; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; A1ATD = Alpha 1-Antitrypsinmangel; IPAH = idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie; Retx = Retransplantation.²³

Mehr als die Hälfte aller weltweiten Lungentransplantationen wurde im letzten Jahrzehnt in den USA durchgeführt. In Deutschland dominierte unmittelbar vor Einführung des LAS mit knapp 40 % die Gruppe der an einer COPD (inkl. A1ATD) leidenden Patienten deutlich das Bild der zu einer Lungentransplantation führenden Erkrankungen vor den interstitiellen Lungenerkrankungen mit 29 %, der cystischen Fibrose mit 18 % und der pulmonalerteriellen Hypertonie mit 6 %. Obwohl in der Bundesrepublik anders als in den USA bereits vor LAS-Implementierung Lungen unter dem Aspekt der Dringlichkeit vermittelt wurden, zeigte sich auch hier nach dem 10. Dezember 2011 ein Wechsel an der Spitze der dominierenden Grunderkrankungen zugunsten der ILD-Patienten, welche nun knapp 32 % der Transplantierten ausmachten – gefolgt von COPD-Patienten mit 30 %, CF-Patienten mit 20 % und PAH-Patienten mit 5 %.²⁶

Zu beachten gilt in diesem Zusammenhang der Status des Transplantationszentrums Großhaders als sogenanntes Fibrosezentrum, das bereits vor Änderung des Lungenallokationsystems 2011 mit einem Anteil von über 40 % eine große Anzahl an Transplantationen an Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung durchführte.

3.2 Kontraindikationen

Als Kontraindikationen für die Aufnahme auf die Warteliste zur Lungentransplantation gelten Malignome in der zweijährigen Vorgeschichte der Patienten, die Infektionserkrankungen Hepatitis B/C sowie AIDS und nicht reversible Dysfunktionen anderer Organsysteme wie Herz, Nieren oder Leber mit Ausnahme geplanter Transplantation eines weiteren Organs. Auch aktiver Substanzmissbrauch (Nikotin, Alkohol, Drogen) und absehbar mangelhafte Compliance in Bezug auf die gebotenen postoperativen Verhaltensregeln und Therapiemaßnahmen stehen der Möglichkeit eine langfristig erfolgreichen Lungentransplantation entgegen.

Weitere in Betracht kommende Kontraindikationen sind abhängig von den einzelnen Transplantationszentren und beinhalten körperliche Beeinträchtigungen, welche den Transplantationserfolg und das anschließende Outcome maßgeblich mindern. Zu nennen sind hier ein Alter von > 65 Jahren, ein BMI von > 30, Infektionen mit resistenten Keimen (Bakterien, Pilze) sowie ein schlechter funktioneller Zustand des Patienten ohne Besserungspotential. Bestehende Herz-Kreislauf- bzw. Stoffwechselerkrankungen verlangen eine gute Einstellung, um postoperative Komplikationen möglichst zu reduzieren.^{27 28}

4. Transplantationsverfahren

Während der letzten Jahrzehnte haben sich im Allgemeinen vier Transplantationsverfahren etabliert, die neben Einzel-, Doppel- und Herz-Lungen-Transplantationen seit den 1990er Jahren auch die Verpflanzung von Lungenlappen eines Lebend- oder Todspenders umfassen. Dominierte bis zum Jahre 2000 noch die Durchführung von Einzellungentransplantationen (SLTx), hat sich seitdem das Verfahren der gleichzeitigen Verpflanzung beider Lungen eines Spenders zunehmend durchgesetzt. Im Jahre 2013 fanden bereits drei Viertel aller Lungentransplantationen als Doppellungentransplantationen (DLTx) statt:

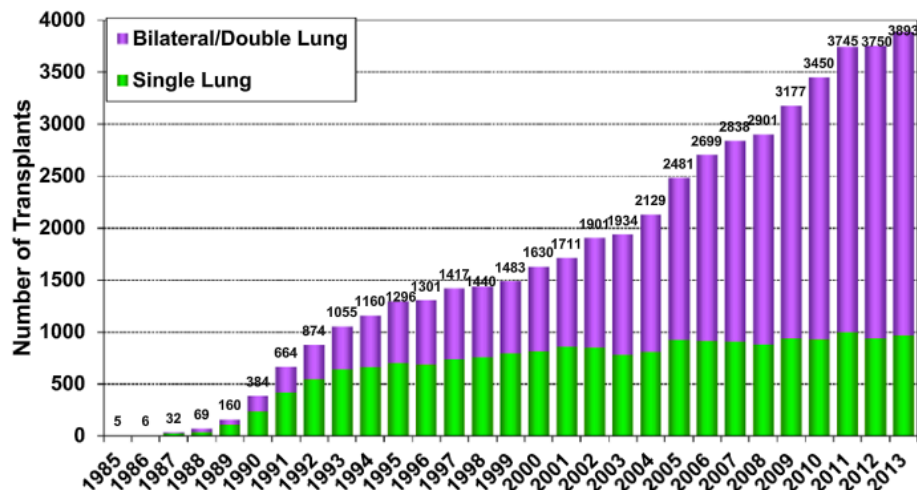


Abbildung 2: Anzahl der Lungentransplantationen an Erwachsenen pro Jahr und Transplantationsverfahren von 1985 bis 2013. Bilateral/Double Lung = Beidseitige/Doppellungentransplantation; Single Lung = Einzellungentransplantation.²³

Mit einem mittleren Überleben von 7,1 Jahren verglichen mit 4,5 Jahren nach SLTx weisen die Doppellungentransplantationen ein besseres Langzeitoutcome auf. Das 5-Jahresüberleben nach DLTx beträgt knapp 60 %, jenes nach SLTx schneidet mit etwa 45 % schlechter ab.²³

Doppellungentransplantationen sind insbesondere indiziert bei Patienten mit chronischer Infektion der Lunge, cystischer Fibrose und pulmonalerarterieller Hypertonie. Aber auch Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (inkl. Alpha-1-Antitrypsinmangel) und idiopathischer Lungenfibrose werden seit dem letzten Jahrzehnt vornehmlich einer Doppellungentransplantation zugeführt.²⁹

Augrund ihrer geringeren Invasivität haben Einzellungentransplantationen weiterhin ihren Stellenwert bei der Behandlung älterer und morbidere Patienten³⁰, weshalb ihr Anteil bei den an idiopathischer Lungenfibrose Erkrankten mit knappen 40 % im Jahr 2013 auch vergleichsweise hoch ist. Die Verpflanzung von Lungenlappen ist eine adäquate Lösung für Patienten mit kleinem thorakalen Volumen³¹, wobei das Spendergewebe sowohl von einem lebenden als auch einem verstorbenen Spender stammen kann.

Die kombinierte Herz-Lungen-Transplantation hat mit 46 weltweit durchgeführten Operationen im Jahr 2013 seit den 1990er Jahren stark an Bedeutung verloren. Hauptindikationen sind nach wie vor angeborene Herzerkrankungen mit den Folgen einer pulmonalerteriellen Hypertonie bei Eisenmenger-Syndrom sowie die idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie. Aber auch erworbene Herzerkrankungen spielen eine Rolle.²³

5. Morbidität und Mortalität nach Lungentransplantation

Die Transplantation eines Organs stellt prinzipiell einen erheblichen Eingriff sowohl in die physiologische als auch in die immunologische Integrität des Körpers des Transplantatempfängers dar, wodurch es sowohl kurz nach der Operation als auch langfristig zu Komplikationen bis hin zum Transplantatverlust und Tod des Patienten kommen kann. Eine leitliniengerechte Nachsorge unter Aufklärung und Schulung der Patienten durch das zuständige Transplantationszentrum ist daher obligat und umfasst neben regelmäßigen Untersuchungsterminen zur Früherkennung von Komplikationen die adäquate Umsetzung von lebenslanger Immunsuppression und Infektionsprophylaxe unter anderem auf Basis immunhistopathologischer bzw. erregerspezifischer Matchinganalysen zwischen Organspender und -empfänger (sog. HLA- und CMV-Matching bei Lungentransplantation).

5.1 Morbidität

Nach erfolgter Lungentransplantation kann es neben den üblichen postoperativen Risiken sowohl kurz- als auch langfristig zu Atemwegskomplikationen kommen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Operationsverfahren stehen. Zu nennen sind hier insbesondere Bronchusstenosen, Anastomoseninsuffizienzen bzw. -dehiszenzen sowie Bronchonekrosen und -malazien, welche aufgrund einer temporären Mangel durchblutung im Bereich der Bronchusanastomose und/oder infektiös bedingt entstehen können. Anastomotische Atemwegskomplikationen treten zentrumsabhängig mit einer Häufigkeit von durchschnittlich 20 % auf.³²

Ebenfalls gefürchtet ist neben der akuten HLA-antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion die vornehmlich innerhalb des ersten postoperativen Jahres auftretende akute zelluläre Abstoßung des transplantierten Organs, die einen erheblichen Risikofaktor für die Entstehung eines Bronchiolitis Obliterans-Syndroms (BOS) ausmacht.³³ Bei diesem handelt es sich um eine chronische Abstoßungsreaktion des Transplantats, welche sich klinisch durch einen Abfall des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV1) im Vergleich mit dem postoperativen Basiswert äußert und die gemeinsam mit anderen Formen des chronischen Transplantatversagens sowie Infektionen für einen Großteil der Langzeitmortalität verantwortlich ist. Auch der Prophylaxe und Therapie von Infektionen kommt daher sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase nach Lungentransplantation aufgrund der fortwährenden Immunsuppression eine Sonderstellung zu. Häufige bakterielle Erreger sind Staphylococcus au-

reus und *Pseudomonas aeruginosa*, viral von besonderer Bedeutung ist das Cytomegalievirus (CMV). Auch ein Pilzbefall mit *Aspergillus*- und *Candida*-Spezies sowie mit *Pneumocystis Jirovecii* ist von prognostischer Relevanz. Als nichtinfektiöse Komplikationen sind in diesem Zusammenhang noch kardiovaskuläre Schwierigkeiten sowie die Entstehung von Lymphomen und anderen malignen Tumoren zu nennen.³⁴ Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über häufige Todesursachen nach Lungentransplantation und verdeutlicht somit den Stellenwert der einzelnen Komplikationen hinsichtlich der postoperativen Mortalität. Innerhalb des ersten Monats sowie des gesamten ersten Jahres führen das Transplantatversagen und die Nicht-CMV-Infektionen am häufigsten zum Tod der Patienten, bevor in den Folgejahren die Bronchiolitis die Statistik der Todesursachen anführt und auch die Entstehung von Malignomen stärker ins Gewicht fällt:

Tabelle 1 Todesursachen (weltweit) erwachsener Lungentransplantierter nach postoperativen Zeiträumen von Januar 1990 bis Juni 2014.²³

	0–30 days	31 days–1 year	> 1–3 years	> 3–5 years	> 5–10 years	> 10 years
	(n = 3,224)	(n = 5,578)	(n = 5,256)	(n = 3,015)	(n = 3,655)	(n = 1,294)
Cause of death ^a	No. (%) ^b	No. (%) ^b	No. (%) ^b	No. (%) ^b	No. (%) ^b	No. (%) ^b
Bronchiolitis	9 (0.3)	256 (4.6)	1,378 (26.2)	892 (29.6)	914 (25.0)	274 (21.2)
Acute rejection	115 (3.6)	102 (1.8)	83 (1.6)	18 (0.6)	20 (0.5)	2 (0.2)
Malignancy						
Lymphoma	1 (0.0)	120 (2.2)	96 (1.8)	46 (1.5)	64 (1.8)	38 (2.9)
Other	6 (0.2)	159 (2.9)	418 (8.0)	339 (11.2)	514 (14.1)	174 (13.4)
Infection						
CMV	3 (0.1)	122 (2.2)	50 (1.0)	7 (0.2)	4 (0.1)	1 (0.1)
Non-CMV	623 (19.3)	1,964 (35.2)	1,122 (21.3)	548 (18.2)	655 (17.9)	211 (16.3)
Graft failure	783 (24.3)	928 (16.6)	985 (18.7)	532 (17.6)	615 (16.8)	206 (15.9)
Cardiovascular	370 (11.5)	295 (5.3)	232 (4.4)	152 (5.0)	201 (5.5)	95 (7.3)
Technical	363 (11.3)	201 (3.6)	48 (0.9)	14 (0.5)	29 (0.8)	10 (0.8)
Other	951 (29.5)	1,431 (25.7)	844 (16.1)	467 (15.5)	639 (17.5)	283 (21.9)

CMV = Cytomegalievirus

5.2 Mortalität

Im Laufe der Geschichte der Lungentransplantation konnte aufgrund wachsender Erfahrung insbesondere in den Gebieten der Immunologie und der Arzneimittelforschung sowie enormer medizintechnischer Fortschritte eine sukzessive Reduzierung der ursprünglich sehr hohen Sterblichkeit in den Anfangsjahren erreicht werden. Bereits im Zeitraum von 1990 bis 1998 betrug die durchschnittliche Überlebenszeit nach Lungentransplantation 4,4 Jahre und konnte in den darauffolgenden Jahren bis 2008 auf 6,1 Jahre gesteigert werden. Bezieht man auch den Zeitraum von 2009 bis Juni 2013 mit ein, so ergibt sich ein mittleres Überleben für die primär Transplantierten von 5,7 Jahren und für erstmalig retransplantierte Patienten von 2,5 Jahren. Das 3-Monats-Überleben betrug für Erstere 89 %, das 1-Jahres-Überleben 80 % und

das 3- bzw. 5-Jahresüberleben 65 bzw. 54 %. Nach 10 Jahren lebten noch 31 % der primär Transplantierten. Interessant ist das postoperative Überleben auch hinsichtlich der Verteilung der zu einer Lungentransplantation führenden Grunderkrankungen. So weisen die primär transplantierten CF-Patienten mit einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von 8,6 Jahren das beste Outcome auf, gefolgt von den an COPD Erkrankten mit 5,5 Jahren und den ILD-Patienten mit 4,7 Jahren.²³

6. Organspende und Organvermittlung in Deutschland

Der Prozess von Organspende und -vermittlung bis hin zur Transplantation eines Organs bei einem geeigneten Empfänger unterliegt in Deutschland strengen gesetzlichen Vorgaben (Transplantationsgesetz (TPG)) und erfolgt im Rahmen eines komplexen organisatorischen Zusammenspiels einer Vielzahl beteiligter Instanzen. Als wesentliche Größen sind hier zu nennen die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), verantwortlich für sämtliche Belange rund um die Koordination der Organspende, Eurotransplant (ET) als Vermittlungsstelle potentieller Organe innerhalb der ET-Mitgliedsstaaten, die Bundesärztekammer, die Gesamtheit der deutschen Transplantationszentren, die Organentnahmekrankenhäuser sowie die Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG). Letztere wurde im Jahre 1992 durch Rudolf Pichlmayr als wissenschaftliche Nachfolgeorganisation der Arbeitsgemeinschaft der deutschen Transplantationszentren gegründet und dient neben der nationalen Förderung der Transplantationsmedizin als Bindeglied oben genannter Institutionen.³⁵

6.1 Rechtliche Grundlagen

Wie bereits einleitend erwähnt, gibt hierzulande das Transplantationsgesetz die rechtlichen Rahmenbedingungen rund um den Transplantationsprozess von menschlichen Organen mit seinen grundsätzlichen Regelungen vor. Dabei dienen die von der Bundesärztekammer nach § 16 Abs. 1 Satz 1 TPG erlassenen Richtlinien als sogenannte normenkonkretisierende Verwaltungsvorschriften im Sinne der Festlegung des jeweils geltenden Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft.²⁴ Ziel des Transplantationsgesetzes ist neben der Schaffung von Rechtssicherheit hinsichtlich des Organspende- und Vermittlungsprozesses die Gewährleistung von Chancengleichheit und Verteilungsgerechtigkeit von Organen zur Erhöhung der allgemeinen Organspendebereitschaft in der Bevölkerung.³⁶ Eine Beseitigung bzw. Reduktion des immerwährenden Organmangels soll somit durch Vereinfachung und transparente Gestal-

tung des Spendeprozesses, insbesondere vor dem Hintergrund der jüngsten Vertrauensverluste aufgrund von Unregelmäßigkeiten bei der Organverteilung, erreicht werden.

Der Gesetzgeber unterscheidet dabei prinzipiell in Organ- und Gewebeentnahme sowie in Entnahme bei lebenden und verstorbenen Spendern (§§ 8ff. bzw. § 9 ff. TPG), welche nur in bestimmten, dafür geeigneten Entnahmekrankenhäusern erfolgen darf (§ 9a TPG). § 10 TPG regelt, dass lediglich zugelassene Transplantationszentren auch die Übertragung von Organen durchführen dürfen, § 10a TPG die Organ- und Spendercharakterisierung und den Transport sowie § 11 TPG die (deutsche) Koordinierungsstelle (DSO). Die Ausgestaltung erfolgt dabei insbesondere durch öffentlich-rechtliche Verträge, die vom Bundesgesundheitsministerium genehmigt werden.

Die Vermittlung von Organen ist in § 12 TPG geregelt. Die Absätze 1 und 2 betreffen zunächst die Einrichtung einer Vermittlungsstelle, auch im Ausland – gemeint ist die Vermittlungsstelle Eurotransplant in Leiden, Niederlande. Der seit Inkrafttreten des Gesetzes 1997 nahezu unveränderte § 12 Abs. 3 TPG gibt dann die entscheidenden Kriterien für die Organvermittlung „Erfolgsaussicht“ und „Dringlichkeit“ vor:

„Die vermittlungspflichtigen Organe sind von der Vermittlungsstelle nach Regeln, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen, insbesondere nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit für geeignete Patienten zu vermitteln. Die Wartelisten der Transplantationszentren sind dabei als eine einheitliche Warteliste zu behandeln. (...)“

Die Bundesärztekammer ist nun damit beauftragt, diesen im Transplantationsgesetz formulierten Stand der medizinischen Wissenschaft in Form von Richtlinien zur Organtransplantation im Detail festzulegen. Sie verfügt hiermit über die Kompetenz bei der Konkretisierung von vom Gesetzgeber formulierten Rechtsbegriffen, welche teilweise - wie hier im Falle der Begriffe Dringlichkeit und Erfolgsaussicht - ein hohes Maß an Unbestimmtheit aufweisen. Die Bundesärztekammer hat somit einen weiten Ermessensspielraum bei der konkreten Umsetzung, was insbesondere vor dem Hintergrund der gegenläufigen Tendenz der Faktoren Erfolgsaussicht und Dringlichkeit³⁷ als zu weitgehend und wenig vom Gesetzgeber beeinflusst kritisiert worden ist. Insbesondere äußert dieser sich nicht zur Wertigkeit der beiden Begriffe im Sinne einer Rangordnung im Konfliktfall, was jedoch aufgrund des im Grundgesetz in Art. 2 Abs. 2 Satz 1 niedergelegten absoluten Lebensschutzes dringend notwendig wäre. Hiernach ist jedes menschliche Leben „als solches gleich wertvoll und kann deshalb keiner irgendwie

gearteten unterschiedlichen Bewertung oder gar zahlenmäßigen Abwägung unterworfen werden³⁸, so dass der Erfolgsaussicht lediglich eine untergeordnete Bedeutung neben der Dringlichkeit zukommen kann.³⁹ Im Falle einer hohen Dringlichkeit der Transplantation mit dem Ziel der Rettung eines Menschenlebens muss die Aussicht auf langfristigen postoperativen Erfolg demnach zweitrangig sein. Das 2011 in die Richtlinien zur Organtransplantation aufgenommene Lung Allocation Score-System zur Vermittlung von Spenderlungen trägt dieser Forderung durch Priorisierung von Patienten mit hohem Dringlichkeitsstatus Rechnung (siehe Kapitel 7).

6.2 Organspendeprozess

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) ist als Bindeglied zwischen den Organentnahmekrankenhäusern und den Transplantationszentren mit der Koordination des Organspendeprozesses sowie der Erstellung von Verfahrensanweisungen beauftrag.⁴⁰ Sie dient der Gewährleistung eines möglichst reibungslosen Spendeprozesses durch Standardisierung von Abläufen mit dem Ziel einer optimalen Nutzung von Organen zu Transplantationszwecken. Die folgende Abbildung stellt den Ablauf einer postmortalen Organspende im Überblick dar, der als unbedingte Voraussetzungen erstens der Zustimmung des Spenders zu Lebzeiten bzw. nach dem Tod durch seine Angehörigen und zweitens dessen Hirntod bedarf:

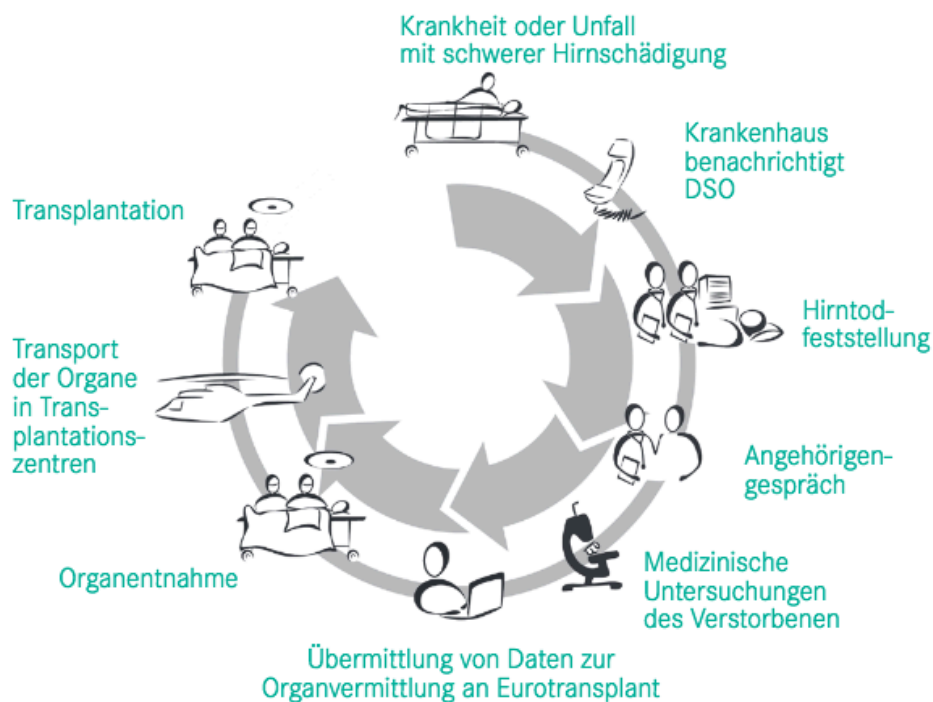


Abbildung 3: Ablauf einer postmortalen Organspende im Überblick.⁴¹

In einem ersten Schritt benachrichtigt das betreffende Krankenhaus unmittelbar nach Feststellung einer schweren primären oder sekundären Hirnschädigung mit Beatmungspflichtigkeit eines seiner Patienten die DSO, welche ein Organspendekonsil zur Prüfung der juristischen und medizinischen Voraussetzungen für eine Organspende einleitet. Dieses beinhaltet neben der Hirntoddiagnostik und der Zustimmung zur Organentnahme auch die Beurteilung von Kontraindikationen für die Organspende. Bis zum endgültigen Hirntodnachweis durch autorisierte Ärzte und darüber hinaus bis zur Klärung der Zustimmung zur Organspende (evtl. durch Angehörigengespräche) erfolgt die Fortführung der Intensivtherapie des Patienten. Sollte dessen Tod keine natürliche Ursache zu Grunde liegen, wird dies der zuständigen Polizeidienststelle bzw. der Staatsanwaltschaft gemeldet, die über die Freigabe entscheiden. Liegt die finale Entscheidung zugunsten einer Organspende vor, so schließt sich die organprotektive Intensivtherapie an, welche speziell bezogen auf die Lunge das Ziel der „optimalen Oxygenierung bei möglichst niedriger inspiratorischer Sauerstoffkonzentration sowie die Vermeidung und Behandlung von Atelektasen“⁴² verfolgt. Zum Schutz der Organempfänger sowie für den folgenden Allokationsprozess schließt sich eine ergänzende Diagnostik zur Eignungserklärung der Organe an. Diese umfasst Laboruntersuchungen (z.B. arterielle Blutgasanalyse, Blutbild, klinische Chemie, Urinstatus), eine Infektionsdiagnostik mit Virologie (HIV, Hepatitis B/C, CMV), Kulturen (Blut-/ Urinkulturen, bronchoalveoläre Lavage) und Antikörperbestimmung (Toxoplasmose, Treponema pallidum, EBV) sowie die Durchführung apparativer Untersuchungen (EKG, Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie, ggf. Echokardiographie, Bronchoskopie, Koronarangiographie). Während anschließend die Meldung des Organspenders an die Vermittlungsorganisation Eurotransplant mit Sitz in Leiden/Niederlande zur Allokation erfolgt, plant das zuständige Ärzteteam den Zeitpunkt der Organentnahme sowie den Transport in den Operationssaal bzw. ein geeignetes Entnahmekrankenhaus unter Fortführung der organprotektiven Therapie. Bei der Explantation werden aufgrund ihrer kurzen Ischämietoleranzzeit zunächst die thorakalen Organe entnommen, bevor es zur Entnahme der abdominalen Organe kommt. Im Falle der Lungenexplantation wird im Gegensatz zur Entnahme anderer Organe nach der Perfusion mit kalter Konservierungslösung die Beatmung fortgesetzt, um die Lunge vor dem Transport maximal zu belüften. Es folgen der von der DSO koordinierte Versand des Spenderorgans zum Transplantationszentrum und die abschließende Versorgung des Organspenders.⁴² Die Explantation und der Transport der Spenderlungen durch die jeweiligen Teams der Transplantationszentren ist jedoch ebenfalls möglich und gängige Praxis am Transplantationszentrum Großhadern.

6.3 Organvermittlung (Allokation)

Die Allokation von Spenderorganen erfolgt in Deutschland nach Maßgabe des Transplantationsgesetzes primär patientenorientiert unter Berücksichtigung von Dringlichkeit und Erfolgsaussicht einer Transplantation. Dies bedeutet, dass ein zur Verfügung stehendes Organ primär jenem Patienten zugeteilt wird, der hierfür nach medizinischen Aspekten am besten kompatibel ist. Neben der Blutgruppenübereinstimmung und der Größenvereinbarkeit spielen hierbei auch bestimmte Gewebemerkmale (HLA) von Spender und Empfänger eine tragende Rolle, um die posttransplantative Organabstoßungsrate möglichst gering zu halten. Kommen bezüglich der Kompatibilität der genannten Merkmale zwei oder mehrere Personen in Betracht, erhält diejenige das Spenderorgan, die die höhere Dringlichkeit bzw. Erfolgsaussicht und somit den höchsten vorhersagbaren Transplantatnutzen aufweist. Auf diese Weise werden nicht nur medizinische Gesichtspunkte berücksichtigt, sondern es wird auch ethischen Aspekten einer fairen und für alle Seiten transparenten Organvergabe Rechnung getragen.

Aufgrund der allgemeinen Organknappheit nicht nur hierzulande bei vergleichsweise hoher Nachfrage nach Spenderorganen ist Deutschland Mitglied der Non-Profit-Organisation Eurotransplant (ET) mit Sitz in Leiden (Niederlande), welche die Registrierung und Organvermittlung für mittlerweile 8 europäische Länder koordiniert. Im Einzelnen sind dies neben Deutschland die Niederlande, Belgien, Luxemburg, Österreich, Kroatien, Slowenien sowie Ungarn, aus deren Kooperation sich ein Organpool mit internationalem Austausch von Spenderorganen auf Basis einer einheitlichen Warteliste ergibt. Im Jahr 2015 umfasste dieser 2.063 verstorbene Spender bzw. 7.164 Spenderorgane bei einer Zahl von 14.560 Patienten auf der aktiven Eurotransplant-Warteliste am 1. Januar 2016. Bezogen auf die Lunge standen im Jahre 2015 insgesamt 609 Lungenspender bzw. 1.193 rechte respektive linke Lungen im Eurotransplant-Organpool zur Verfügung. In Deutschland wurden im selben Zeitraum 296 Lungentransplantationen durchgeführt (davon eine Lebendspende), während sich zum Jahresende im Bundesgebiet noch 409 Patienten auf der Warteliste befanden.⁴³

Im Folgenden wird der Allokationsprozess durch Eurotransplant für Lungen geschildert, der seit dem 10. Dezember 2011 für Deutschland auf dem Lung Allocation Score-System basiert.

Sämtliche Mitgliedsländer melden ihre Transplantationskandidaten mit Hilfe eines standardisierten Meldesystems an Eurotransplant, wodurch sich eine einheitliche Warteliste ergibt. Auf dieser Basis werden die Spenderorgane dem medizinisch am besten kompatiblen Spender

(sogenanntes angestrebtes perfect match) unter Berücksichtigung der Aspekte von Dringlichkeit und Erfolgsaussicht (in Deutschland repräsentiert durch den LAS) angeboten. Zusätzliche Kriterien sind die nationale Organaustauschrate sowie untergeordnet die Wartezeit bei Konkurrenz zwischen zwei oder mehreren Transplantationskandidaten. Für den Fall der Ablehnung des Organangebots (sog. Primärangebot) durch den Patienten bzw. das zuständige Ärzteteam erfolgt zur Vermeidung von organisatorischem Zeitverlust gleichzeitig ein Reserveangebot (Sekundärangebot) für den als nächstes geeigneten Patienten auf der Warteliste. Ist ein Organ aus Qualitätsgründen bzw. aufgrund von Vorerkrankungen des Spenders auf dem normalen Wege nicht vermittelbar, so erfolgt dessen Allokation über sogenannte besondere Vermittlungsverfahren, um einen Organverlust zu verhindern. Gründe für ein solches Vermittlungsverfahren können nach Angabe der Richtlinien zur Organtransplantation der Bundesärztekammer sein (erweiterte Spenderkriterien):²⁴

- maligne Tumoren in der Anamnese
- Drogenabhängigkeit
- Virushepatitis (jeweils alternativ HBS Ag+, anti-HBC+, oder anti-HCV+)
- Sepsis mit positiver Blutkultur
- Meningitis

Prinzipiell sind zwei außerordentliche Allokationsverfahren zu unterscheiden. Ist ein Organ nach dem Standardverfahren nicht vermittelbar, wird zunächst versucht, dieses nach dem ebenfalls patientengerichteten modifizierten Vermittlungsverfahren zu allokatieren. Hierzu werden zeitgleich mehrere Transplantationszentren in der Nähe des zur Verfügung stehenden Organs kontaktiert und gebeten, auf Basis der LAS-Rangliste ihrer Patienten zwei Transplantationskandidaten auszuwählen. Eurotransplant entscheidet daraufhin zugunsten des am höchsten gelisteten Patienten. Ist eine Allokation auch auf diesem Wege nicht möglich, greift als vorletzte Instanz das zentrumgerichtete und vom LAS-System unabhängige beschleunigte Vermittlungsverfahren, auch Rettungsallokation (engl. rescue-allocation) genannt. Eurotransplant ist zu diesem Vorgehen berechtigt, „wenn

-
- eine Kreislaufinstabilität des Spenders eintritt oder
 - aus logistischen oder organisatorischen Gründen ein Organverlust droht oder
 - aus spender- oder aus organbedingten Gründen drei Zentren das Angebot eines Herzens, von Lungen, eines Pankreas oder einer Leber oder fünf Zentren das Angebot einer Niere abgelehnt haben.⁴⁴

Dieses Verfahren ist insofern als zentrumsorientiert zu bewerten, als es das potentielle Spenderorgan zu Abwendung eines Organverlustes an geeignete Patienten in der näheren Region vermittelt und dabei lediglich die Blutgruppenkompatibilität beachtet, nicht jedoch die persönlichen Aspekte der Dringlichkeit und Erfolgsaussicht auf Grundlage des LAS-Systems. Eurotransplant muss das betreffende Organ im Rahmen eines kompetitiven Angebots mindestens 3 Transplantationszentren offerieren und teilt es demjenigen Patienten zu, für den die Zustimmungserklärung am schnellsten vorliegt. Im Falle des Scheiterns einer Rettungsallokation ist eine Organvermittlung ins Ausland möglich.⁴⁴

Da der internationale Organaustausch durch Eurotransplant auf dem LAS-System basiert, bisher aber lediglich Deutschland und die Niederlande nach diesem System allokieren, sind aktuell Vergleichbarkeitsregelungen notwendig. So findet die Vermittlung von Spenderorganen in Österreich, Belgien, Kroatien, Ungarn und Slowenien nach wie vor dringlichkeitsbasiert auf Grundlage des HU (High Urgency)-Systems statt. Bei Meldung von Transplantationskandidaten aus diesen Mitgliedsländern schreibt Eurotransplant die Berechnung des LAS vor, andernfalls erhält der entsprechende Patient einen LAS-Minimalwert von 0. Das HU-System hat somit nur noch nationale Gültigkeit in den entsprechenden Ländern, international wurde es durch das LAS-System ersetzt und eine Klassifikation in verschiedene LAS-Typen vorgenommen. Patienten mit einem LAS von kleiner 50 werden der Gruppe Low-LAS zugeteilt, solche mit einem LAS von 50 oder darüber gehören der High-LAS-Gruppe an. Die zusätzliche Kategorie Exceptional-LAS (eLAS) beinhaltet jene Patienten, deren Krankheitsstatus nicht adäquat über die gängige LAS-Berechnung repräsentiert wird und macht einen Sonderantrag mit spezieller Begründung des Ausnahmezustandes notwendig. Kinder unter einem Alter von 12 Jahren erhalten automatisch einen LAS von 100 und werden somit stets priorisiert. Ein Low-LAS hat in Deutschland eine Gültigkeit von 90 Tagen, ein High-LAS von 14 Tagen und ein Exceptional-LAS von 56 Tagen, bevor der Antrag auf Basis des aktuellen Gesundheitszustandes des Transplantationskandidaten erneut gestellt und geprüft werden muss.⁴⁵

7. Der Lung Allocation Score (LAS)

7.1 Allokation von Spenderlungen vor Einführung des LAS

Bevor in Deutschland am 10. Dezember 2011 die Allokation von Lungen auf das LAS-System umgestellt wurde, erfolgte die Vermittlung von Spendeorganen primär dringlichkeitsbasiert. Hierzu wurden die Transplantationskandidaten je nach Krankheitszustand 3 verschiedenen Dringlichkeitsstufen zugeteilt. Der Hochdringlichkeitsstufe (High Urgency (HU)) gehörten dabei intensivpflichtige Patienten an, für die Einstufung in den U-Status (Urgency (U)) war der dauerhafte stationäre Aufenthalt ohne Aussicht auf Entlassung obligat und als elektiv transplantabel (Transplantable (T)) eingestuft wurden Patienten, welche die Indikation zur Lungentransplantation hatten, die Kriterien für die Zuteilung zu einer der beiden oben genannten Dringlichkeitsstufen jedoch (noch) nicht erfüllten. Der Antrag auf Erteilung eines Dringlichkeitsstatus (HU oder U) musste von den Transplantationszentren an Eurotransplant gestellt werden, wo er von unabhängigen Experten geprüft und ggf. genehmigt wurde. Blutgruppen- und Größenkompatibilität vorausgesetzt, erfolgte die Allokation einer Spenderlunge an den Patienten mit dem höchsten Dringlichkeitsstatus und im Falle der Konkurrenz zweier oder mehrerer Kandidaten entschied die Wartezeit.²⁶

7.2 Entwicklung und Einführung des LAS in den USA

Die Geschichte des Lung Allocation Score (LAS) als neuartigem Verteilungskriterium von Spenderlungen nimmt ihren Anfang in den USA zu Beginn dieses Jahrhunderts. Bis zum Jahre 1995 erfolgte die Allokation von Lungen in den Vereinigten Staaten primär auf Basis der Wartezeit potentieller Empfänger, was aufgrund der Diskrepanz zwischen Organangebot und -nachfrage sowie der Nichtbeachtung von Dringlichkeitsaspekten unweigerlich zu einer relativ großen und im Verlauf steigenden Anzahl an Todesfällen von Patienten auf der Wartliste führte. So starben in den USA in den Jahren 2000 - 2005 ca. 2.500 Patienten, während sie auf ein passendes Organ warteten.⁴⁶ Die durchschnittliche Wartezeit betrug damals zwei Jahre und es fiel auf, dass insbesondere die Gruppe der an idiopathischer Lungenfibrose (IPF) erkrankten potentiellen Lungenempfänger eine besonders hohe Wartelistensterblichkeit aufwies. Diesem Umstand Rechnung tragend, wurde 1995 durch das United Network for Organ Sharing (UNOS) erstmals eine Änderung am Verteilungsmodus vorgenommen, die neben der Wartezeit nun auch die zugrundeliegende Diagnose berücksichtigte und IPF-Patienten eine

zusätzliche Wartezeit von 90 Tagen anrechnete.⁴⁷ Weitere Diskussionen zur Optimierung des Allokationssystems folgten, bis im März 2000 das US Department of Health and Human Services (DHHS) seine Final Rule bezüglich der Organvergabe erließ.⁴⁸ Auf Basis dieser endgültigen, nicht organspezifischen Verordnung, die der Entwicklung neuer, nicht primär auf der Wartezeit basierender Verteilungssysteme dienen sollte, gründete das Organ Procurment and Transplantation Network (OPTN) in Folge das sogenannte Lung Allocation Subcommittee. Es setzte sich aus Mitgliedern des UNOS Thoracic Organ Transplantation Committee zusammen und formulierte im Rahmen einer neuen Richtlinie für die Allokation von Lungen folgende Ziele:⁴⁷

1. Reduktion der Wartelistensterblichkeit
2. Priorisierung von Transplantationskandidaten basierend auf medizinischer Dringlichkeit und gleichzeitige Vermeidung aussichtsloser Transplantationen
3. Geringere Gewichtung der Rolle der Wartezeit und Gewährleistung einer breiteren geographischen Verteilung von Spenderlungen im Rahmen noch vertretbarer Ischämiezeiten

Das bis dato existierende lokale Verteilungssystem von Spenderorganen verlor mit Inkrafttreten der Final Rule seine Gültigkeit und wurde ersetzt durch eine bundesstaatenübergreifende, nationale Allokation in den Vereinigten Staaten. Auf diese Weise war es möglich, die Diskrepanz zwischen US-Bundestaaten mit kleinen und solchen mit großen Spenderbanken sowie das daraus resultierende Verteilungsungleichgewicht zu überwinden und zudem ein effizienteres Spender-Empfänger-Matching durch einen größeren Datenpool zu erreichen.⁴⁹ Der Grundstein für eine Neugestaltung der US-amerikanischen Organallokation war hiermit gelegt und das Lung Allocation Subcommittee konnte nun mit der systematischen Entwicklung eines lungenspezifischen Verteilungssystems beginnen. Ein wichtiges Ziel bestand dabei in der unter Punkt 1 der Zielformulierung genannten Reduktion der Wartelistensterblichkeit. Durch die Abschaffung der Wartezeit als alleinigem Allokationskriterium ergab sich vor diesem Hintergrund die Notwendigkeit der Neubestimmung von Verteilungsregeln, welche die unter Punkt 2 aufgeführten Aspekte berücksichtigen sollten: einerseits die Dringlichkeit einer Transplantation, die sich anhand des prognostizierten Überlebens auf der Warteliste darstellen lässt, und andererseits die Aussicht auf postoperativen Erfolg in Form der geschätzten Überlebenszeit nach Transplantation. Auf Basis dieser beiden Komponenten wurde in den folgenden Jahren das Lung Allocation Score-System (LAS-System) als Verteilungssystem entwic-

kelt, das potentiellen Lungenempfängern ein Organ in Abhängigkeit eines individuellen Zahlenwerts zuteilt. Im Gegensatz zu den Allokationssystemen für Leber und Herz, die Organe lediglich nach dem Aspekt der Dringlichkeit verteilen, berücksichtigte der LAS hiermit zum ersten Mal die postoperative Komponente der Erfolgsaussicht mit der Absicht, den durch die Transplantation erzielten Überlebensvorteil (Transplantationsvorteil) verglichen mit der Wartelistensterblichkeit zu optimieren und sinnlose Operationen im Hinblick auf die bestehende Organknappheit zu vermeiden. Der Transplantationsvorteil eines Patienten (im deutschen Sprachraum auch Transplantat-Nutzwert genannt)²⁴, berechnet sich dabei aus der Gegenüberstellung von erwarteter Überlebenszeit auf der Warteliste für das nächste Jahr (Überleben ohne Transplantat, Dringlichkeit) und erwarteter Überlebenszeit für das erste Jahr nach Transplantation (postoperatives Überleben mit Transplantat, Erfolgsaussicht), was sich folgendermaßen darstellt:

$$\text{Transplantationsvorteil} = \text{Postoperatives Überleben} - \text{Überleben auf Warteliste}$$

Der LAS-Rohwert (in Deutschland primärer Zuteilungswert oder Primärwert genannt), der anschließend zur Vereinfachung sowie besseren Vergleichbarkeit in einen finalen Zahlenwert von 0 -100 überführt wird, ergibt sich nun aus Subtraktion der prädiktiven Überlebenszeit auf der Warteliste vom berechneten Transplantationsvorteil und priorisiert somit Patienten mit hoher Dringlichkeit unter gleichzeitiger Berücksichtigung eines möglichst großen Nutzens durch das Transplantat:

$$\text{LAS-Rohwert} = \text{Transplantationsvorteil} - \text{Überleben auf Warteliste}$$

Der LAS erfüllt damit die Forderung des Lung Allocation Subcommittees nach numerischer Darstellbarkeit der Wahrscheinlichkeit des Überlebens eines Patienten mit oder ohne Transplantat und ermittelt daraus den geschätzten individuellen Überlebensvorteil durch Transplantation.⁴⁷ Durch erneute Subtraktion des prädiktiven Überlebens auf der Warteliste vom Transplantationsvorteil werden bei gleichem Vorteil durch Transplantation Patienten mit hoher Dringlichkeit (d. h. mit geringer Überlebenswahrscheinlichkeit auf der Warteliste) jenen mit niedrigerer Dringlichkeit vorgezogen, wodurch das LAS-System der Forderung nach Reduktion der Wartelistensterblichkeit als oberstem Ziel in den USA Rechnung trägt.

Doch bevor Lungen im Jahre 2005 in den USA erstmals LAS-basiert allokiert werden konnten, fand ein komplexer und langwieriger Analyse- und Entwicklungsprozess zur Ausgestaltung des Algorithmus statt, der schließlich in oben beschriebener Berechnung des Lung Allo-

cation Scores münden sollte. So stellte sich grundsätzlich die Frage, welche Risikofaktoren bzw. Prädiktorvariablen für die Berechnung der prognostizierten Überlebenszeit auf der Warteliste und nach Transplantation relevant sind und wie diese im Laufe der Zeit auf Grundlage neuer Erkenntnisse im Sinne eines lernenden Systems angepasst werden könnten. Denn schließlich handelte es sich hierbei stets um die Berechnung von Wahrscheinlichkeiten. Die identifizierten Prädiktorvariablen (wie z.B. Alter, BMI, FVC) inklusive Diagnosen der Lungenerkrankungen sind als LAS-Parameter im Anhang I nachzulesen.

Grundlage für die Einführung des LAS in Deutschland im Jahre 2011 bildete die im Verlauf der Zeit aufgrund neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse adaptierte amerikanische Fassung zur Berechnung des Lung Allocation Score vom 01.01.2010, die in ihrer deutschen Adaptation ebenfalls im Anhang aufgeführt ist (Anhang II).

7.3 Einführung des LAS in Deutschland

Seit Inkrafttreten der geänderten Richtlinie zur Organtransplantation der Bundesärztekammer mit Bekanntgabe im November 2011 gilt der LAS, wie er in den USA entwickelt worden ist, auch in Deutschland.²⁴ Wie bereits in Kapitel 6.1 beschrieben, kommt diese Richtlinie der im Transplantationsgesetz formulierten Forderung nach Lungenallokation auf Grundlage von Dringlichkeit und Erfolgsaussicht nach und ersetzt das bisherige System, nach welchem Lungen lediglich dringlichkeits- und wartelistenzeitbasiert vermittelt wurden. Die Voraussetzungen bei Einführung des neuen Scores in Deutschland differierten somit deutlich von jenen in den Vereinigten Staaten von Amerika, wo die Wartezeit das primäre Kriterium zur Verteilung von Lungen darstellte.

Grundlage der folgenden Ausführungen zur Berechnung des LAS bilden oben genannte Richtlinien zur Organtransplantation in ihrer Formulierung im Deutschen Ärzteblatt vom 11. November 2011.

Wie in den USA wird der LAS auf Basis von 6 Berechnungsschritten im Sinne einer Priorisierung von Patienten nach Dringlichkeit und Erfolgsaussicht der Transplantation im Rahmen eines Punktesystems berechnet. Die Dringlichkeit ist hierbei definiert als das Ereignis, das wahrscheinlich eintritt, wenn der Patient auf der Warteliste innerhalb des folgenden Jahres kein Transplantat erhält bzw. wie lange er ohne Transplantat überleben würde. Demgegenüber steht die Erfolgsaussicht im Sinne des post-transplantativen Überlebens, definiert als das

Ereignis, das wahrscheinlich innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation eintritt bzw. wie lange der Patient mit Transplantat voraussichtlich überleben wird.⁵⁰

Voraussetzung für die Zuteilung eines Organs über den LAS ist die Größen- sowie Blutgruppenkompatibilität zwischen Spender und Empfänger sowie das Alter des Patienten. Sollten unter diesen Bedingungen zwei oder mehr potentielle Kandidaten für ein angebotenes Organ in Frage kommen, so wird in diesem Falle derjenige Patient mit dem höheren LAS bevorzugt. Kinder unter 12 Jahren erhalten aufgrund unzureichender Forschungsergebnisse in dieser Altersklasse sowie einer besonders schlechten Prognose der allgemeinen körperlichen Entwicklung unter Progression der bestehenden Lungenerkrankung automatisch einen maximalen LAS von 100 und nehmen somit eine Sonderstellung ein.

Die Berechnung des Lung Allocation Score erfolgt auf Basis individueller Patientendaten und umfasst die elektronische Eingabe allgemeiner Parameter von Größe und Gewicht bis hin zum funktionellen Status sowie die Diagnose der Lungenerkrankung durch das Transplantationszentrum über die Eurotransplant-Datenmaske (www.eurotransplant.org). Die Daten dürfen zum Eingabezeitpunkt für High-LAS-Patienten nicht älter als 7 Tage und für Low-LAS-Patienten nicht älter als 4 Wochen sein⁵¹. Im Rahmen eines lernenden Systems zur stetigen Verbesserung der Vorhersagbarkeit von Dringlichkeit und Erfolgsaussicht einer Transplantation sind diese Variablen sowie evtl. neu hinzukommende ständiger Bestandteil der Forschung mit entsprechender Anpassung bzw. Ergänzung der bereits Bestehenden. Parameter, die der aktuellen Prüfung unterliegen, jedoch noch nicht mit in die Berechnung des LAS einfließen, werden als „LAS plus“ bezeichnet.

Für die Berechnung des LAS ist die Angabe aller im Anhang aufgelisteten Parameter nicht zwingend notwendig und aus Gründen des individuellen, patientenabhängigen Nicht-Erhebens auch gar nicht praktikabel. Die obligatorischen Daten bzw. die Ersatzwerte bei deren fehlender Angabe stellen sich wie folgt dar:⁴⁵ Für die Listung absolut notwendige Daten sind das Geburtsdatum sowie Größe und Gewicht der Transplantationskandidaten. Ein LAS von 0 wird vergeben bei Fehlen der Lungendiagnose, des funktionellen Status sowie des Beatmungstatus der Patienten. Wurde beispielsweise keine Angabe zum Sauerstoffbedarf gemacht, so wird automatisch ein Wert von 0 l angenommen, für den 6-Minuten-Gehtest gilt ein Standardwert von 46 m und für das Fehlen der forcierten Vitalkapazität (FVC) wird ein Ergebnis von 150 % angenommen. Die vergebenen Standardwerte entsprechen somit teilweise

Normalwerten gesunder Patienten und teilweise ungünstigsten Werten bezogen auf einen möglichst niedrigen LAS.²⁴

Die vollständige Auflistung der Ersatzwerte für lückenhafte Dateneingabe zur LAS-Berechnung ist im aktuellen Eurotransplant Manual aufgeführt und über die Eurotransplant Homepage einsehbar.

8. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu untersuchen, ob bzw. welchen Einfluss die Einführung des Lung Allocation Scores in Deutschland auf den früh- bzw. spätpostoperativen Zustand (Outcome) der Patienten hat, die unter dem neuen Verteilungssystem lungentransplantiert wurden. Hierzu wird folgende Nullhypothese formuliert:

Das postoperative Outcome von Patienten, die nach Einführung des LAS am 10. Dezember 2011 (post-LAS-Kohorte) am Klinikum Großhadern durch die Munich Lung Transplant Group operiert wurden, unterscheidet sich nicht von jenem derjenigen Patienten, die vor LAS-Implementierung (prä-LAS-Kohorte) am Klinikum Großhadern transplantiert wurden.

Als Maß des Outcomes nach Lungentransplantation werden die postoperative stationäre Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und das postoperative Überleben bis zu einem Zeitraum von 2 Jahren für beide Kohorten bestimmt sowie zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen weitere prä- und postoperative Parameter definiert.

9. Patienten und Methoden

9.1 Studiendesign

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse erfolgte die Betrachtung der jeweils letzten bzw. ersten 50 am Klinikum Großhadern durch die Munich Lung Transplant Group lungentransplantierten Patienten vor bzw. nach Einführung des Lung Allocation Score-Systems in Deutschland am 10. Dezember 2011. Die Gruppe der vor Beginn der LAS-Ära Transplantier-

ten wird im Folgenden „prä-LAS-Kohorte bzw. -gruppe“ und jene der anschließend Transplantierten „post-LAS-Kohorte bzw. -gruppe“ genannt.

9.2 Analyseparameter

9.2.1 Präoperative Basisparameter der Organempfänger

Zur Beschreibung der grundlegenden demographischen Daten der Organempfänger wurden folgende präoperative Parameter für beide Patientengruppen (prä- und post-LAS) erhoben:

- Wartelistenzeit in Tagen (Zeit von der Listung bis zur Transplantation)
- Lung Allocation Score (LAS) und Dringlichkeitsstatus (T, U, HU) der vor Einführung des LAS-Systems transplantierten Patienten
- Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI)
- Diabetes mellitus (ja/nein)
- Kinder < 12 Jahren
- Blutgruppe
- Transplantationsverfahren (Einzel- oder Doppellungentransplantation)
- Rettungsallokation (kein Primärangebot) (ja/nein)
- Diagnose der Lungenerkrankung, die zur Transplantation führte, nach folgender Einteilung:
 1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) (inkl. Emphysem, Alpha-1-Antitrypsinmangel)
 2. Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) (inkl. idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), exogen allergische Alveolitis, nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, kryptogene organisierende Pneumonie, Hypersensitivitätspneumonitis, sekundäre Lungenfibrose)
 3. Cystische Fibrose (CF)
 4. Andere (pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), Bronchiektasen, Sarkoidose, Lymphangiioleiomyomatose, Sklerodermie, ARDS)
 5. Retransplantation (Re-LTx)
- Invasive Beatmung vor Transplantation (ja/nein)
- Extrakorporale Unterstützung vor Transplantation (ECMO/ILA) (ja/nein)

-
- Sauerstoffbedarf (nicht benötigt, bei Belastung, in Ruhe, nachts, l/min)
 - Arterielle Blutgasanalyse: aktueller bzw. höchster pCO₂ (mmHg)
 - Lungenfunktion: FEV₁, FVC (% vom Soll)
 - Rechtsherzkatheter: PAP mean, Wedge-Druck (mmHg)
 - Labor: Serumkreatinin, Bilirubin gesamt (mg/dl)
 - Grad der Hilfsbedürftigkeit (keine, geringe, totale Unterstützung)

Die Auswahl der Analyseparameter erfolgte auf Basis der von Eurotransplant für die Berechnung des LAS bzw. vor dessen Einführung für die Berechnung des Dringlichkeitsstatus erforderlichen Patientendaten. Um den präoperativen klinischen Zustand der Patienten beider Gruppen besserer vergleichen zu können, wurde der LAS nachträglich für jene 50 Personen berechnet, die vor LAS-Implementierung ein neues Organ erhielten. Grundlage hierfür bildeten die Daten, die zur Ermittlung des U- und HU-Status jener Patienten führten und über die Eurotransplant-Request-Bögen online zur Verfügung standen. Für Patienten im T-Status erfolgte die Kalkulation des LAS auf Basis der letzten vor Transplantation bestimmten Befunde. Fehlende Daten sowie solche älter als 4 Wochen wurden durch Standardwerte gemäß Eurotransplant-Vorgabe ersetzt. Der Verzicht auf die Analyse der Ergebnisse des präoperativen 6-Minuten-Gehtests fand bewusst statt, da diesbezügliche Angaben vor Einführung des LAS nur in Einzelfällen vorlagen.

9.2.2 Parameter der Organspender

Um evaluieren zu können, ob sich die physiologischen Eigenschaften der Organspender vor bzw. nach LAS-Einführung signifikant voneinander unterscheiden und somit das postoperative Outcome der Transplantierten beeinflussen könnten, wurden folgende Parameter betrachtet:

- Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI)
- Beatmungsdauer in Stunden
- Ischämiezeit des Spenderorgans in Minuten
- Blutgasanalyse bei Beatmung mit einer FiO₂ von 100 % (pO₂, pCO₂, PEEP in mmHg bzw. mbar)

9.2.3 Parameter zur Erfassung des Transplantationsergebnisses (Outcome)

Zur Beantwortung der Fragestellung nach den Auswirkungen der LAS-Einführung auf den postoperativen Zustand der transplantierten Patienten erfolgte für beide Kohorten die Definition nachstehender Kriterien bzw. Endpunkte:

- Postoperative Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen:
 - Aufenthalt auf der Intensivstation
 - Gesamtaufenthalt im Krankenhaus
- Postoperatives Überleben in % nach:
 - Aufenthalt auf der Intensivstation
 - Gesamtaufenthalt im Krankenhaus
 - 3 Monaten
 - 6 Monaten
 - 1 Jahr
 - 2 Jahren

Die Analyse der postoperativen klinischen Aufenthaltsdauer und des Überlebens nach Lungentransplantation wurde sowohl unabhängig von der Grunderkrankung der Patienten diagnostisübergreifend als auch diagnosespezifisch durchgeführt.

9.3 Methoden

Sämtliche statistische Berechnungen fanden mit dem Programm SPSS 21.0 statt. Da es sich bei den untersuchten Gruppen um relativ kleine Stichproben von jeweils nur 50 Patienten mit teilweise erheblichen Ausreißern handelt, erfolgte die Berechnung der Mittelwerte mittels Median unter Angabe der jeweiligen Quartile. Als statistische Tests zur Überprüfung der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf Signifikanz fand für stetige Variablen der Mann-Whitney-U-Test und für diskrete Daten der Chi-Quadrat-Test Anwendung. Das Signifikanzniveau beträgt 5 %. Signifikante Unterschiede mit einem p-Wert $< 0,05$ sind mit einem Stern markiert.

Zur Visualisierung der stationären Aufenthaltsdauern wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, welche eine Zensierung der Todesfälle während des Betrachtungszeitraumes zulassen. End-

punkte der Betrachtung markierten die jeweiligen Entlassungszeitpunkte der Patienten von Intensiv- auf Normalstation bzw. die endgültige Entlassung aus dem stationären Krankenhausaufenthalt in die nachfolgende Anschlussheilbehandlung (Rehabilitation).

Die graphische Darstellung des Überlebens nach Lungentransplantation erfolgte ebenfalls mittels Kaplan-Meier-Kurven, die Endpunkte stellte der jeweilige Tod der Patienten dar.

10. Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden insgesamt 100 Patienten in einem Operationszeitraum vom 29.01.2011 bis 17.07.2012 betrachtet, wobei die letzten 50 Patienten vor LAS-Implementierung (prä-LAS-Kohorte) innerhalb von 310 und die 50 folgenden (post-LAS-Kohorte) innerhalb von 216 Tagen einer Transplantation zugeführt wurden. Bei 83 der 100 Transplantierten handelte es sich bei dem zur Verfügung gestellten Organ um ein Primärangebot im Rahmen des üblichen Allokationsprozesses durch Eurotransplant. 17 Patienten (8 vor und 9 nach LAS-Einführung) erhielten ihr Transplantat hingegen durch ein beschleunigtes Vermittlungsverfahren als sogenannte Rettungsallokation und somit unabhängig vom LAS, was eine Anpassung der Datenanalyse in Form von Ein- bzw. Ausschluss dieser Patienten erforderlich machte.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für die einzelnen Analyseparameter zunächst kohortenübergreifend, bevor auf den Vergleich der beiden Stichproben (prä- vs. post-LAS-Kohorte) eingegangen wird.

10.1 Präoperative Basisparameter der Organempfänger

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die demographischen und konstitutionellen Basisparameter der Patienten sowie über die der Transplantation zugrundeliegenden Lungenerkrankungen.

Die durchschnittliche Wartezeit auf ein Transplantat betrug 128 Tage bei einem mittleren LAS von 46 Punkten, wobei 73 der 100 transplantierten Patienten einen LAS von kleiner 50 Punkten aufwiesen und dementsprechend 27 % der Organempfänger über einen High-LAS (≥ 50) verfügten. 70 % dieser High-LAS-Patienten litten an einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), 7 % an cystischer Fibrose (CF) und lediglich 4 % an einer chronisch obstruktiven

Lungenerkrankung (COPD). Der LAS für ILD-Patienten lag bei durchschnittlich 51 Punkten, für die COPD-Patienten bei 34 und für die an cystischer Fibrose Erkrankten bei 44 Punkten (siehe Tabellen 1 und 2 im Anhang III).

Die Transplantierten waren zum Zeitpunkt der Operation im Mittel 52,5 Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen Body Mass Index von 21,6. Der Anteil der Frauen lag mit einem Prozentsatz von 47 knapp unterhalb desjenigen der Männer und es wurde lediglich eine Person unter 12 Jahren einer Transplantation zugeführt (sie befand sich in der post-LAS-Kohorte). 15 Patienten litten unter Diabetes mellitus, 13 davon unter einer insulinpflichtigen Form.

Tabelle 2 Präoperative Basisparameter der Organempfänger vor und nach LAS-Einführung (Teil 1)

Parameter	Gesamt (n=100)	Prä-LAS (n=50)	Post-LAS (n=50)	p-Wert
Wartezeit (in Tagen)	128 [37;504]	221 [52;630]	95 [18;196]	0,011 *
LAS	46 [38;52]	44 [37;50]	47 [38;61]	0,200
LAS < 50 (n (%))	73 (73)	39 (78)	34 (68)	0,286
HU-/U-/T-Status (n (%))	-	38(76)/5(10)/7(14)	-	
Alter (in Jahren)	52,5 [42;58]	54 [45;59]	51 [41;57]	0,113
Geschlecht (weiblich, n (%))	47 (47)	22 (44)	25 (50)	0,689
BMI (kg/m ²)	21,6 [18;25]	22,1 [18;27]	21,6 [18;23]	0,164
Diabetes mellitus (n (%))	15 (15)	8 (16)	7 (14)	0,392
Kinder < 12 Jahren, (n (%))	1 (1)	0 (0)	1 (2)	
Blutgruppe (n (%))				
0	32 (32)	16 (32)	16 (32)	1,000
A	44 (44)	26 (52)	18 (36)	0,158
B	18 (18)	7 (14)	11 (22)	0,436
AB	6 (6)	1 (2)	5 (10)	0,204
Transplantationsverfahren (n (%))				
DLTx	73 (73)	35 (70)	38 (76)	0,652
Rettungsallokation (kein Primärangebot)	17 (17)	8 (16)	9 (18)	0,790
Diagnose (n (%))				
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	38 (38)	22 (44)	16 (32)	0,303
COPD/Emphysem	23 (23)	8 (16)	15 (30)	0,153
Cystische Fibrose (CF)	17 (17)	8 (16)	9 (18)	1,000
Andere	17 (17)	8 (16)	9 (18)	1,000
Retransplantation (Re-LTx)	5 (5)	4 (8)	1 (2)	0,362

Median [Quartile]; * signifikant ($p < 0,05$); LAS = Lung Allocation Score; HU = Hochdringlichkeitsstatus; U = Dringlichkeitsstatus; T = Transplantabel; BMI = Body Mass Index; DLTx = Doppellungentransplantation

Hinsichtlich der Blutgruppenverteilung zeigt sich folgendes Bild: 44 % der Patienten hatten die Blutgruppe A, gefolgt von den Blutgruppen 0 mit 32 %, B mit 18 % und AB mit 6 %.

Bei dem durchgeführten Transplantationsverfahren handelte es sich mit 73 % überwiegend um Doppellungentransplantationen, nur in 27 % der Fälle wurde lediglich eine Lunge verpflanzt.

Wie bereits erwähnt, erhielten 17 der 100 transplantierten Patienten ihr Organ über das beschleunigte Vermittlungsverfahren als Rettungsallokation. Von den entsprechenden 17 Organempfängern (8 prä- und 9 post-LAS) litt mit 10 Patienten der Großteil (59 %) an einer COPD (2 prä-LAS (25 %) und 8 post-LAS (89 %)), 3 Personen waren an zystischer Fibrose erkrankt (alle prä-LAS), 3 an einer interstitiellen Lungenerkrankung (alle prä-LAS) und einer an einer sonstigen pulmonalen Grunderkrankung (post-LAS). Somit erhielten insgesamt 43 % der COPD-Patienten ihr Organ über das beschleunigte Vermittlungsverfahren, nach Einführung des LAS-Systems lag dieser Anteil sogar bei 53 %.

In Bezug auf die dem Eingriff zugrundeliegende pulmonale Grunderkrankung dominierte gesamt betrachtet mit 38 % die interstitielle Lungenerkrankung, es folgte mit 23 % die COPD. Die zystische Fibrose sowie andere Erkrankungen nahmen jeweils 17 % ein. Aufgrund der geringen Fallzahlen fassten wir diese anderweitigen Erkrankungen zu einer gemeinsamen Gruppe zusammen (siehe Kapitel 9.2.1). Es handelte sich hierbei um 17 Patienten (8 prä-, 9 post-LAS), die in 7 Fällen an pulmonaler Hypertonie, in 4 Fällen an Sarkoidose, in 3 Fällen an Lymphangioleiomyomatose, in 2 Fällen an systemischer Sklerodermie und in einem Falle an einem ARDS litten.

5 Patienten (4 prä- und 1 post-LAS) erhielten das Transplantat nach bereits zu einem früheren Zeitpunkt einmalig stattgefundener Lungentransplantation (Retransplantation).

Der Vergleich der beiden Kohorten ergibt, bis auf Differenzen in der Wartezeit, keine signifikanten Unterschiede zwischen der prä- bzw. post-LAS-Gruppe. So warteten die 50 vor Implementierung des LAS transplantierten Patienten durchschnittlich 221 Tage vom Zeitpunkt der Listung bis zur Operation auf ein kompatibles Organ, wohingegen sich jener Zeitraum für die Patientengruppe nach Einführung des LAS auf 95 Tage reduzierte ($p = 0,011$).

Die Transplantierten der prä-LAS-Kohorte verfügten über einen durchschnittlichen LAS von 44 Punkten mit einem Anteil an High-LAS-Patienten von 22 %. Da der LAS für die vor dem 10. Dezember 2011 Transplantierten nachträglich berechnet wurde, ist auch ein Blick auf die Verteilung der verschiedenen Dringlichkeitsstufen (HU/U/T) in jenem Zeitraum von Interesse. So befanden sich 38 der prä-LAS-Patienten im HU-Status (76 %) mit einem mittleren LAS von 46 Punkten, 5 im U-Status (10 %, LAS 33) und 7 im T-Status (14 %, LAS 31). Im HU-Status als Kategorie höchster Dringlichkeit gelistet waren zu 53 % ILD-Patienten, lediglich zu 8 % COPD-Patienten und zu 13 % CF-Patienten. An einer ILD Erkrankten wurde zu

91 % der HU-Status zugesprochen, COPD-Patienten erhielten diesen Status nur zu 38 % und CF-Patienten zu 63% (siehe Tabellen 3 und 4 im Anhang III).

Der durchschnittliche LAS der post-LAS-Gruppe betrug 47 Punkte mit einem High-LAS-Anteil von 32 %, wobei ein Patient aufgrund besonderer Umstände einen Exceptional-LAS (eLAS) von 48 erhielt. ILD-Patienten dieser Kohorte hatten zu 63 % einen High-LAS, COPD-Patienten lediglich zu 7 % und CF-Patienten zu 22 % (siehe Tabelle 5 im Anhang III).

Vergleicht man die Verteilung der Grunderkrankungen zwischen den Kohorten, so führt in beiden Fällen die ILD mit 44 % prä- bzw. 32 % post-LAS das Feld der zu einer Transplantation führenden Lungenerkrankungen an, gefolgt von der COPD und der cystischen Fibrose bzw. anderen Erkrankungen. In der post-LAS-Gruppe hat jedoch mit 30 % gegenüber 16 % in der prä-LAS-Gruppe die COPD deutlich an Gewicht gewonnen, wohingegen sich der Anteil der ILD-Patienten deutlich reduzierte:

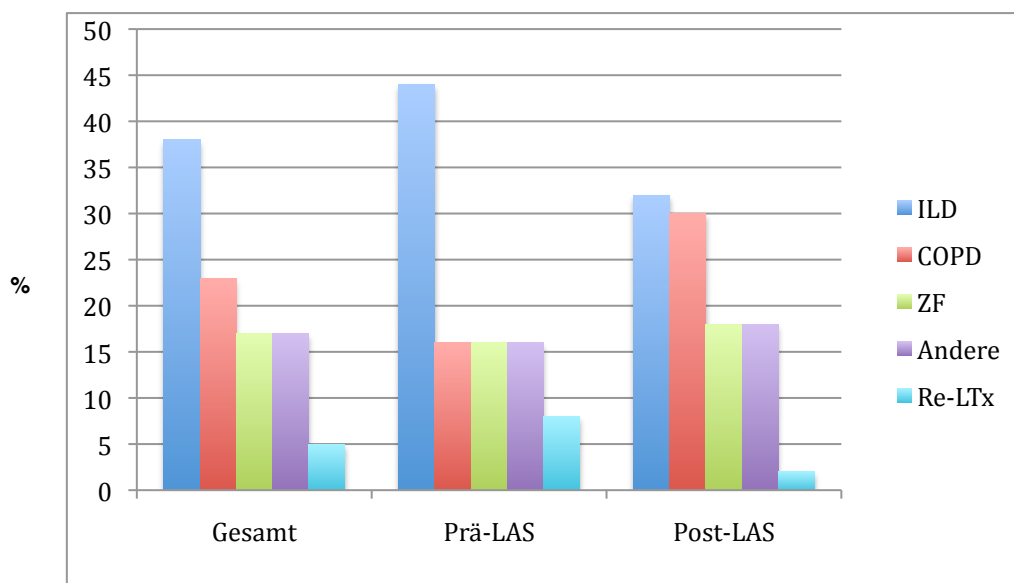


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der zu einer Lungentransplantation führenden Grunderkrankungen, nach Kohorten: prä-LAS-Kohorte (n=50), post-LAS-Kohorte (n=50), Gesamt (n=100); ILD = interstitielle Lungenerkrankung; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ZF = cystische Fibrose; Re-LTx = Retransplantation

Der präoperative Allgemeinzustand der Patienten ergibt sich aus einer Reihe von Parametern, die das Beschwerdemaß durch Betrachtung organspezifischer Werte aufzeigen und zudem den daraus resultierenden Grad an alltäglicher Einschränkung beschreiben (siehe Tabelle 3). So bestand mit 98 % bei nahezu allen Patienten präoperativ ein kontinuierlicher Sauerstoffbedarf von durchschnittlich 3 l O₂ in Ruhe, 6 Personen waren invasiv beatmungspflichtig mit

einer FiO₂ von im Mittel 65 %. Insgesamt 6 Patienten benötigten unmittelbar vor Transplantation extrakorporale Lungenunterstützung, 4 davon in Form einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) und 2 als pumpenlose interventionelle Lungenunterstützung (ILA). Arterielle Blutgasanalysen ergaben erhöhte pCO₂-Werte von durchschnittlich 48,8 mmHg (Norm: 35-46 mmHg) vor Transplantation bei pCO₂-Spitzenwerten von 59 mmHg im Krankheitsverlauf. Parameter der allgemeinen Lungenfunktionsmessung erbrachten eine verringerte forcierte Vitalkapazität (FVC) von im Mittel 35 % vom Soll und eine forcierte expiratorische Vitalkapazität (Einsekundenkapazität, FEV₁) von 28 % vom Soll. Der mittlere pulmonalarterielle Druck (PAP mean) betrug 27 mmHg (Norm: 12–16 mmHg) bei einem pulmonalkapillären Verschlussdruck (Wedge-Druck, PCWP) von 10 mmHg (Norm: 5–12 mmHg) und einem Gesamtanteil an Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie von 6 % (jeweils 3 Personen prä- und post-LAS).

Orientierend erhobene Laborwerte zu Beurteilung der präoperativen Nieren- bzw. Leberfunktion zeigten im Normbereich liegende Ergebnisse (Serumkreatinin 0,8 mg/dl (Norm: 0,5 – 1,2 mg/dl), Bilirubin gesamt 0,5 mg/dl (Norm: 0,1 – 1,1 mg/dl)). In Sachen alltäglicher Hilfsbedürftigkeit benötigten sämtliche der 100 Patienten Hilfestellung, 9 Personen waren auf vollständige Unterstützung angewiesen.

Bezogen auf den gesundheitlichen Allgemeinzustand ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von prä- und post-LAS-Kohorte.

Tabelle 3 Präoperative Basisparameter der Organempfänger vor und nach LAS-Einführung (Teil 2)

Parameter	Gesamt (n=100)	Prä-LAS (n=50)	Post-LAS (n=50)	p- Wert
Beatmung/extrakorp. Unterstützung (n (%))				
Invasive Beatmung vor Transplantation	6 (6)	2 (4)	4 (8)	0,678
ECMO/ILA vor Transplantation	4/2 (6)	2/0 (4)	2/2 (8)	1,000
Sauerstoffbedarf (n (%))				
in Ruhe	98 (98)	48 (96)	50 (100)	0,495
nachts	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1,000
bei Belastung	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1,000
nicht benötigt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
O2 in l/min	3	3,5 [2;6]	3,0 [3;4]	1,000
Arterielle Blutgasanalyse				
Aktueller pCO2 (mmHg)	48,8 [43;62]	47 [43;58]	49 [43;64]	0,398
Höchster pCO2 (mmHg)	59 [47;70]	58 [46;69]	60 [48;71]	0,480
Lungenfunktion				
FEV1 (% vom Soll)	28 [20;40]	31 [20;47]	26 [19;35]	0,298
FVC (% vom Soll)	35 [30;56]	42 [30;57]	34 [29;45]	0,128
Rechtsherzkatheter				
PAP mean (mmHg)	27 [22;35]	25 [20;33]	29 [23;36]	0,140
Wedge-Druck (PCWP) (mmHg)	10 [7;13]	10,5 [8;13,8]	10 [6;12]	0,207
Labor				
Serumkreatinin (mg/dl)	0,8 [0,7;1,0]	0,8 [0,7;1,0]	0,9 [0,7;1,0]	0,830
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,5 [0,3;0,6]	0,5 [0,3;0,6]	0,5 [0,3;0,6]	0,795
Grad der Hilfsbedürftigkeit (n (%))				
keine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
geringe	91 (91)	45 (90)	46 (92)	1,000
totale	9 (9)	5 (10)	4 (8)	1,000

Median [Quartile]; * signifikant ($p < 0,05$); ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung; ILA = interventionelle Lungenunterstützung; pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck; FEV1 = forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC = funktionelle Vitalkapazität; PAP mean = mittlerer pulmonalarterieller Druck

10.2 Parameter der Organspender

Das durchschnittliche Alter der Organspender dieser Studie betrug 46,5 Jahre bei einem mittleren Body Mass Index (BMI) von 24,4 kg/m² und es handelte sich dabei mit 59 % mehrheitlich um männliche Personen. Die Dauer der mechanischen Beatmung der Lungenspender belief sich auf 47,8 Stunden und die Ischämiezeit der zu transplantierenden Lungen lag bei 392 Minuten.

Die vor Organentnahme durchgeführte Blutgasanalyse ergab einen pO₂ von 462 mmHg (Norm: 70-100 mmHg) bei einer FiO₂ von 100 % und einen pCO₂ von 40 mmHg (Norm: 35-46 mmHg) unter einem positiven endexpiratorischem Beatmungsdruck (PEEP) von 6 mbar.

Tabelle 4 Parameter der Organspender vor und nach LAS-Einführung

Parameter	Gesamt (n=100)	Prä-LAS (n=50)	Post-LAS (n=50)	p-Wert
Alter (in Jahren)	46,5 [36;57]	50,5 [35; 60]	45,5 [38;55]	0,495
Geschlecht (weiblich, n (%))	41 (41)	27 (54)	14 (28)	0,015*
BMI (kg/m ²)	24,4 [22;27]	23,9 [22;26]	24,9 [22;27]	0,261
Beatmungsdauer (h)	47,8 [32;91]	47,5 [29;103]	49 [32; 87]	0,772
Ischämiezeit (min)	392 [337;453]	390 [336;450]	404 [347;466]	0,818
Blutgasanalyse				
pO ₂ (mmHg)	462 [417;520]	483 [434;527]	444 [409;509]	0,046*
pCO ₂ (mmHg)	40,1 [35;45]	39,8 [33,5;45,9]	40,3 [36,8;44]	0,874
PEEP (mbar)	6[5;8]	5 [5;7]	6 [5;8]	0,678

Median [Quartile]; * signifikant ($p < 0,05$); BMI = Body Mass Index; pO₂ = Sauerstoffpartialdruck; pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck; PEEP = positiver endexpiratorischer Beatmungsdruck

Vergleichende Untersuchungen der Basisparameter der Spender lieferten bis auf Differenzen in der Geschlechtsverteilung und in Bezug auf den Sauerstoffpartialdruck keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und post-LAS-Kohorte. So gab es in der prä-LAS-Gruppe mit 27 Frauen (54 %) einen fast doppelt so hohen Anteil weiblicher Spender als nach LAS-Implementierung (lediglich 14 Frauen (28 %) ($p=0,015$)). In der Blutgasanalyse fiel in der prä-LAS-Kohorte ein um knapp 10 % signifikant höherer Sauerstoffpartialdruck als in der LAS-Gruppe auf (483 vs. 444 mmHg ($p=0,046$)), wohingegen die mittleren Werte für den Kohlenstoffdioxidpartialdruck keinen signifikanten Unterschied erbrachten.

10.3 Parameter zur Erfassung des Transplantationsergebnisses (Outcome)

10.3.1 Krankenhausaufenthaltsdauer

Nach erfolgreich durchgeführter Lungentransplantation erfolgte die Überwachung und Stabilisierung der Patienten zunächst für einige Zeit auf der Intensivstation, bevor die Transplantierten je nach Genesungszustand auf die Normalstation bzw. Intermediate Care-Einheit entlassen wurden. Tabelle 5 zeigt die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie die Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer der im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten:ⁱⁱ

ⁱⁱ Die Analyse sonstiger Diagnosegruppen sowie retransplantierte Patienten entfällt aufgrund der kleinen Fallzahlen.

Tabelle 5 Stationäre Aufenthaltsdauer nach Lungentransplantation vor und nach LAS-Einführung

Parameter	Gesamt (n = 100)	Prä-LAS (n = 50)	Post-LAS (n =50)	p-Wert
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (in Tagen)				
Intensivstation	12 [8;17]	13 [8;25]	11 [7;17]	0,682
Interstitielle Lungenerkrankung	15 [10;45]	16 [10;46]	14,5 [7;na]	0,952
COPD/Emphysem	5 [5;17]	4,5 [4;na]	5 [5;35]	0,262
Cystische Fibrose	11[17;23]	14,5 [7;na]	8 [5;na]	0,606
Krankenhaus gesamt	36 [30;44]	37 [20;47]	36 [27;47]	0,732
Interstitielle Lungenerkrankung	42[29;74]	42 [29;82]	46 [27;na]	0,893
COPD/Emphysem	28[25;45]	31,5 [27;na]	28 [24;62]	0,563
Cystische Fibrose	35 [24;47]	43 [27;na]	24 [24;na]	0,179

Median [Quartile]; * signifikant ($p < 0,05$); na = not available

Die mittlere Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes nach Lungentransplantation betrug für die 100 analysierten Patienten 36 und die Zeit auf der Intensivstation 12 Tage. Ein signifikanter Unterschied zwischen prä- und post-LAS-Kohorte ließ sich diesbezüglich nicht eruieren, bei nahezu parallel verlaufenden Kaplan-Meier-Kurven ist lediglich ein minimaler Trend zugunsten einer kürzeren Liegezeit der nach LAS-Einführung Transplantierten zu erkennen (mittlere Liegezeit auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus von 11 vs. 13 bzw. 36 vs. 37 Tagen ($p=0,682$ resp. $0,732$). Aufgrund nicht signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Stichproben wird auf eine diagnosespezifische Darstellung verzichtet.ⁱⁱⁱ

iii Die folgenden Graphiken geben Auskunft über die Anzahl der Entlassungen in % zu einem Zeitpunkt x. Eine Entlassungsrate von 50 % nach x Tagen entspricht somit dem jeweils in Tabelle 5 aufgeführten Mittelwert.

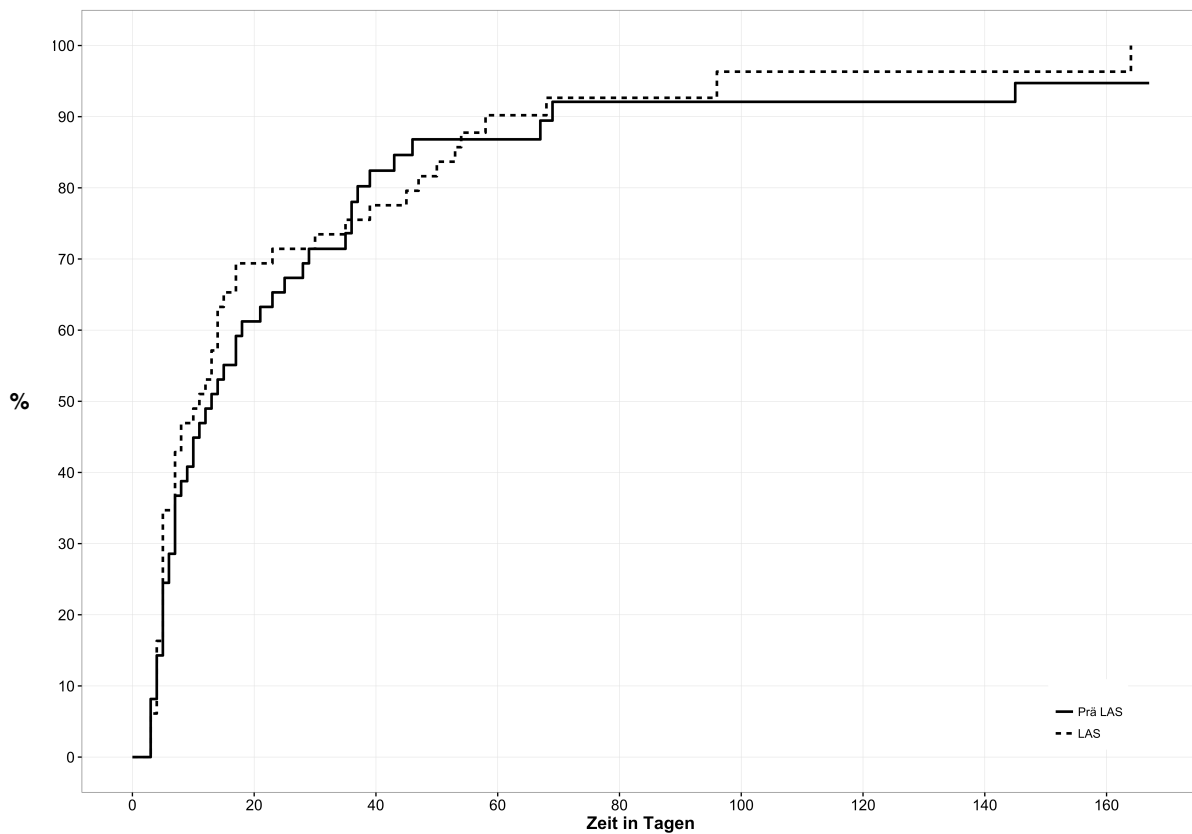


Abbildung 5: Entlassungsrate von der Intensivstation in % zum Zeitpunkt x in Tagen, nach Kohorten: Prä-LAS = prä-LAS-Kohorte (n=50), LAS = post-LAS-Kohorte (n=50), diagnoseübergreifend

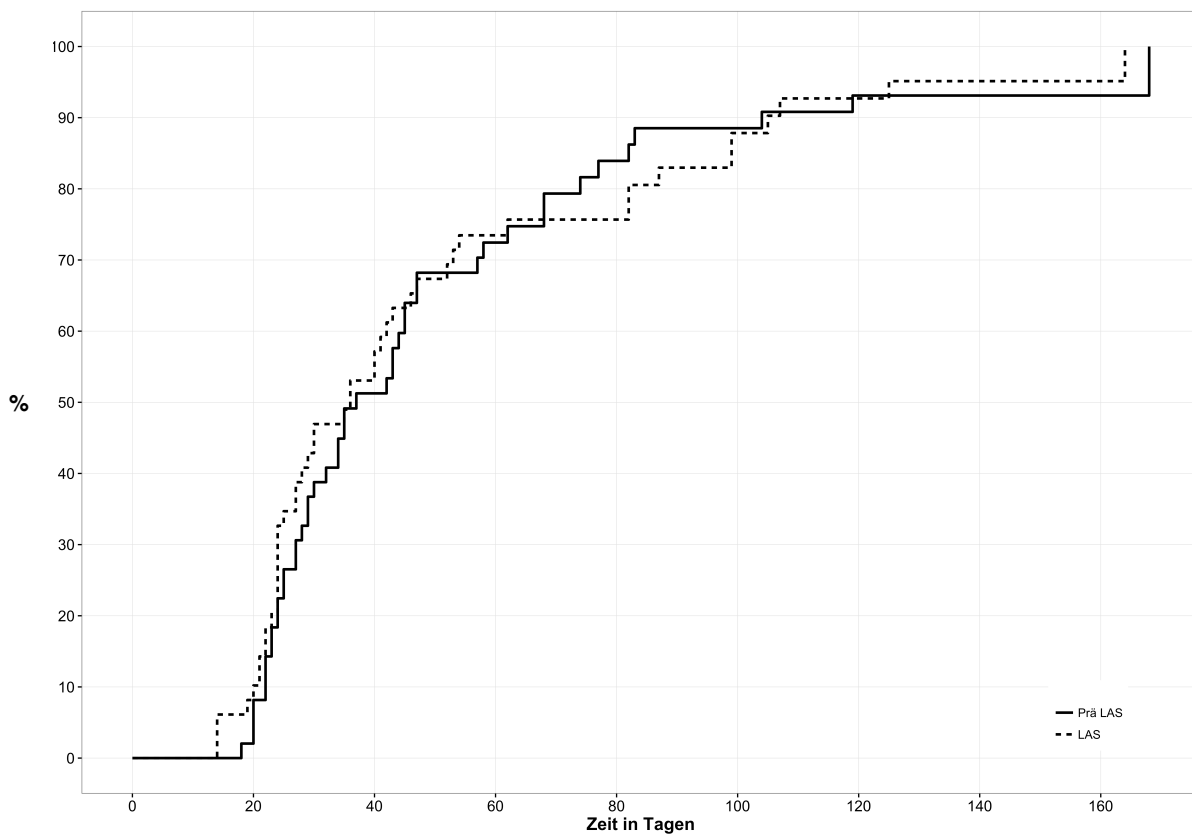


Abbildung 6: Entlassungsrate aus dem Krankenhaus in % zum Zeitpunkt x in Tagen, nach Kohorten: Prä-LAS = prä-LAS-Kohorte (n=50), LAS = post-LAS-Kohorte (n=50), diagnoseübergreifend

Betrachtet man die stationären Liegezeiten der 100 Patienten nun diagnosespezifisch und für beide Stichproben gesamtheitlich, so fällt eine mit durchschnittlich 15 bzw. 42 Tagen signifikant erhöhte Aufenthaltsdauer der ILD-Patienten auf der Intensivstation bzw. den Gesamtkrankenhausaufenthalt betreffend verglichen mit den COPD-Patienten auf (5 bzw. 28 Tage Liegezeit) ($p=0,002$ bzw. $p=0,015$). Die an cystischer Fibrose erkrankten Patienten befanden sich mit 11 bzw. 35 Tagen dazwischen ($p=0,027$ bzw. $0,058$):

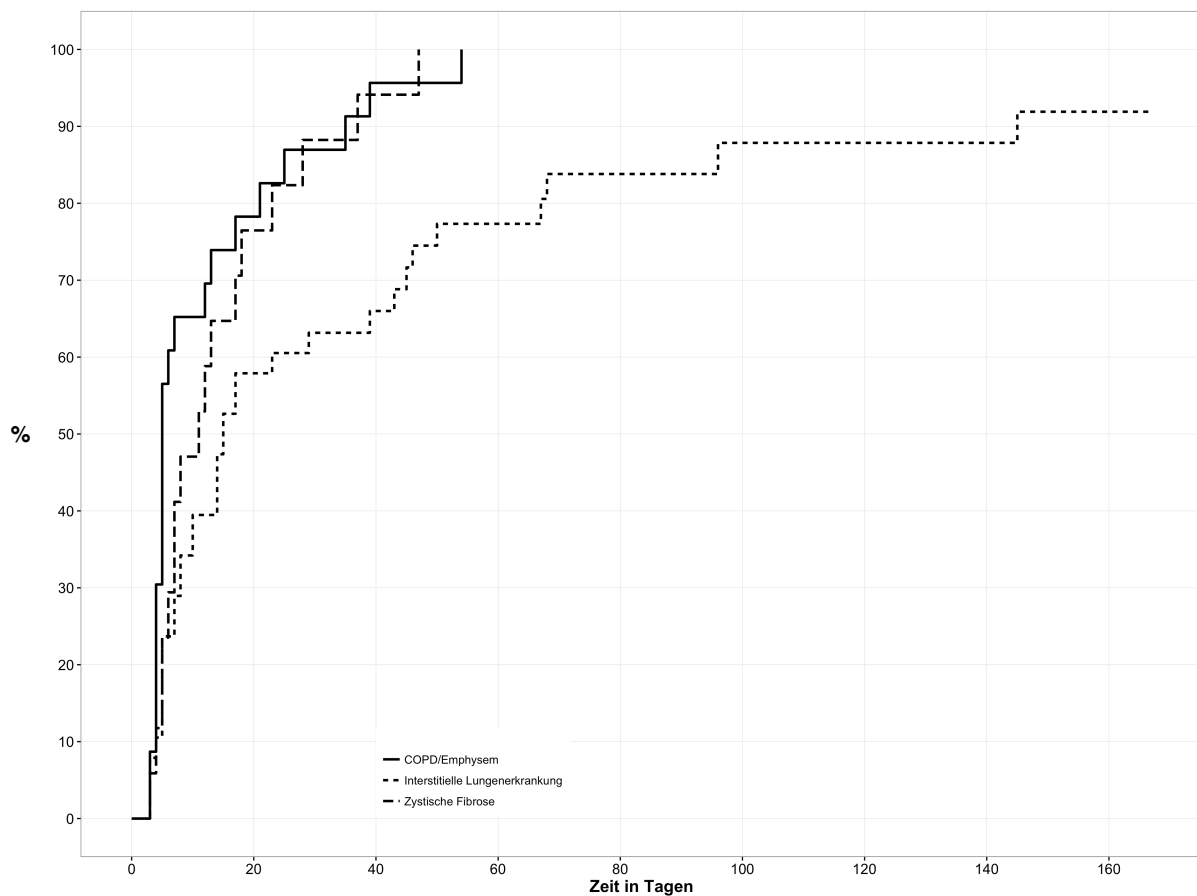


Abbildung 7: Entlassungsrate von der Intensivstation in % zum Zeitpunkt x in Tagen, nach Diagnosen, für beide Kohorten (prä- bzw. post-LAS) gemeinsam betrachtet; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

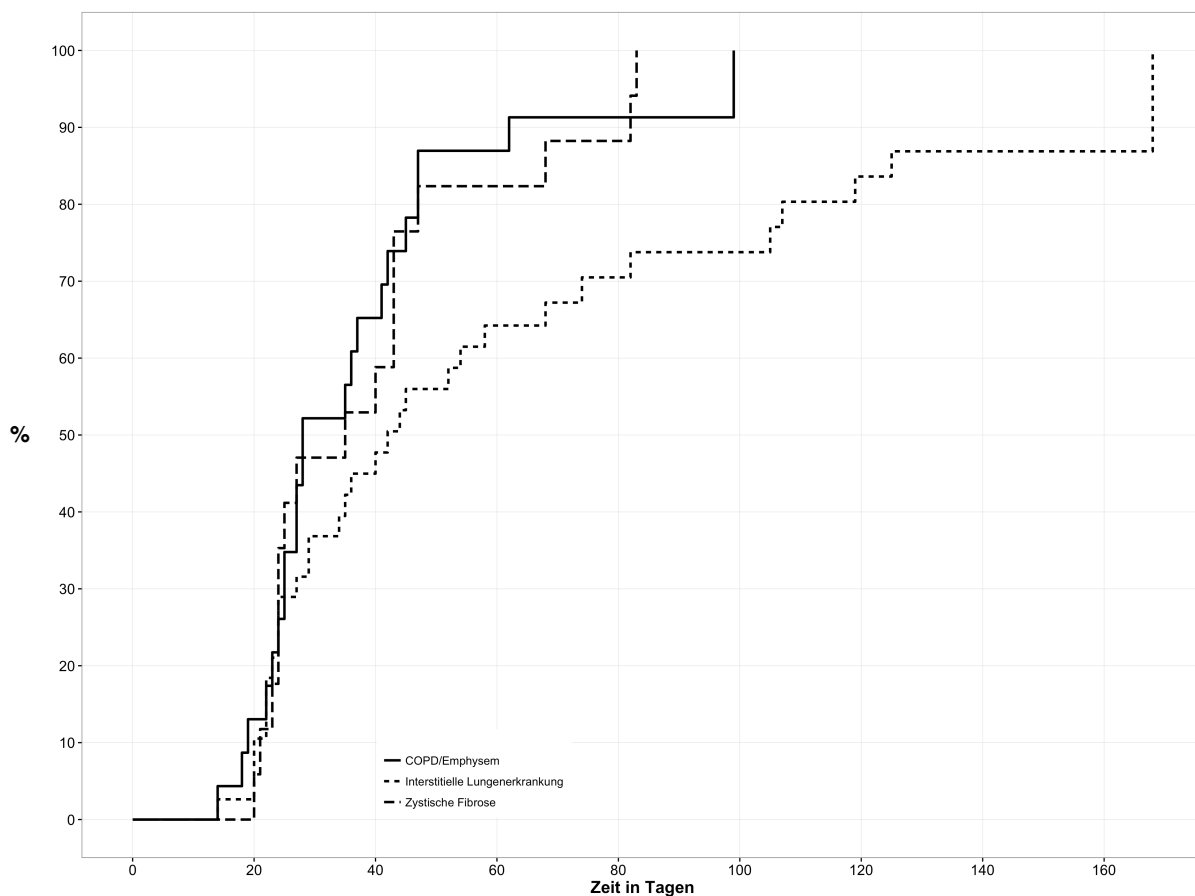


Abbildung 8: Entlassungsrate aus dem Krankenhaus in % zum Zeitpunkt x in Tagen, nach Diagnosen, für beide Kohorten (prä- bzw. post-LAS) gemeinsam betrachtet; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

10.3.2 Überleben

Wie Tabelle 6 zeigt, lag das diagnoseübergreifende Überleben für beide Stichproben gesamtheitlich betrachtet für die Zeit auf der Intensivstation bei 92 %, für den Gesamtkrankenhausaufenthalt bei 91 %, für die ersten 90 Tage nach Operation bei 94 %, für die ersten 6 Monate bei 87 %, für das erste Jahr bei 82 % und für die ersten 2 Jahre bei 76 %.^{iv}

^{iv} Das im Vergleich mit der Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer um 3 Prozentpunkte höhere Überleben nach 90 Tagen ist damit zu erklären, dass in einigen Fällen (10 von 100) die stationäre Aufenthaltszeit mehr als 90 Tage betrug.

Tabelle 6 Überleben nach Lungentransplantation vor und nach LAS-Einführung

Parameter	Gesamt (n=100)	Prä-LAS (n=50)	Post-LAS (n=50)	p-Wert
Überleben (in % (n))				
Intensivstation	92 (92)	90 (45)	94 (47)	0,715
Interstitielle Lungenerkrankung	86,8 (33)	86,4 (19)	87,5 (14)	1,000
COPD/Emphysem	100 (23)	100 (8)	100 (15)	1,000
Cystische Fibrose	100 (17)	100 (8)	100 (9)	1,000
Krankenhaus gesamt	91 (91)	90 (45)	92 (46)	1,000
Interstitielle Lungenerkrankung	84,2 (32)	86,4 (19)	81,2 (13)	0,682
COPD/Emphysem	100 (23)	100 (8)	100 (15)	1,000
Cystische Fibrose	100 (17)	100 (8)	100 (9)	1,000
90 Tage	94 (94)	94 (47)	94 (47)	1,000
Interstitielle Lungenerkrankung	92,1 (35)	95,5 (21)	87,5 (14)	0,562
COPD/Emphysem	100 (23)	100 (8)	100 (15)	1,000
Cystische Fibrose	100 (17)	100 (8)	100 (9)	1,000
6 Monate	87 (87)	86 (43)	88 (44)	1,000
Interstitielle Lungenerkrankung	78,9 (30)	77,3 (17)	81,2 (13)	1,000
COPD/Emphysem	100 (23)	100 (8)	100 (15)	1,000
Cystische Fibrose	100 (17)	100 (8)	100 (9)	1,000
1 Jahr	82 (82)	78 (39)	86 (43)	0,435
Interstitielle Lungenerkrankung	68,4 (26)	63,6 (14)	75 (12)	0,696
COPD/Emphysem	100 (23)	100 (8)	100 (15)	1,000
Cystische Fibrose	94,1 (16)	87,5 (7)	100 (9)	0,471
2 Jahre	76 (76)	72 (36)	80 (40)	0,482
Interstitielle Lungenerkrankung	63,2 (24)	59,1 (13)	68,8 (11)	0,788
COPD/Emphysem	91,3 (21)	87,5 (7)	93,3 (14)	1,000
Cystische Fibrose	82,4 (14)	75 (6)	88,9 (8)	0,576

* signifikant (p<0,05)

Auch bezüglich des Überlebens nach Lungentransplantation waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den vor bzw. nach LAS-Einführung transplantierten Patienten festzustellen. Ein Trend zugunsten des Überlebens der post-LAS-Gruppe ist jedoch erkennbar. Verglichen mit der prä-LAS-Kohorte fiel deren 1- bzw. 2-Jahres-Überleben mit 86 % vs. 78 % (80 % vs. 72 %) um jeweils 8 % besser aus (p=0,435 bzw. 0,482):

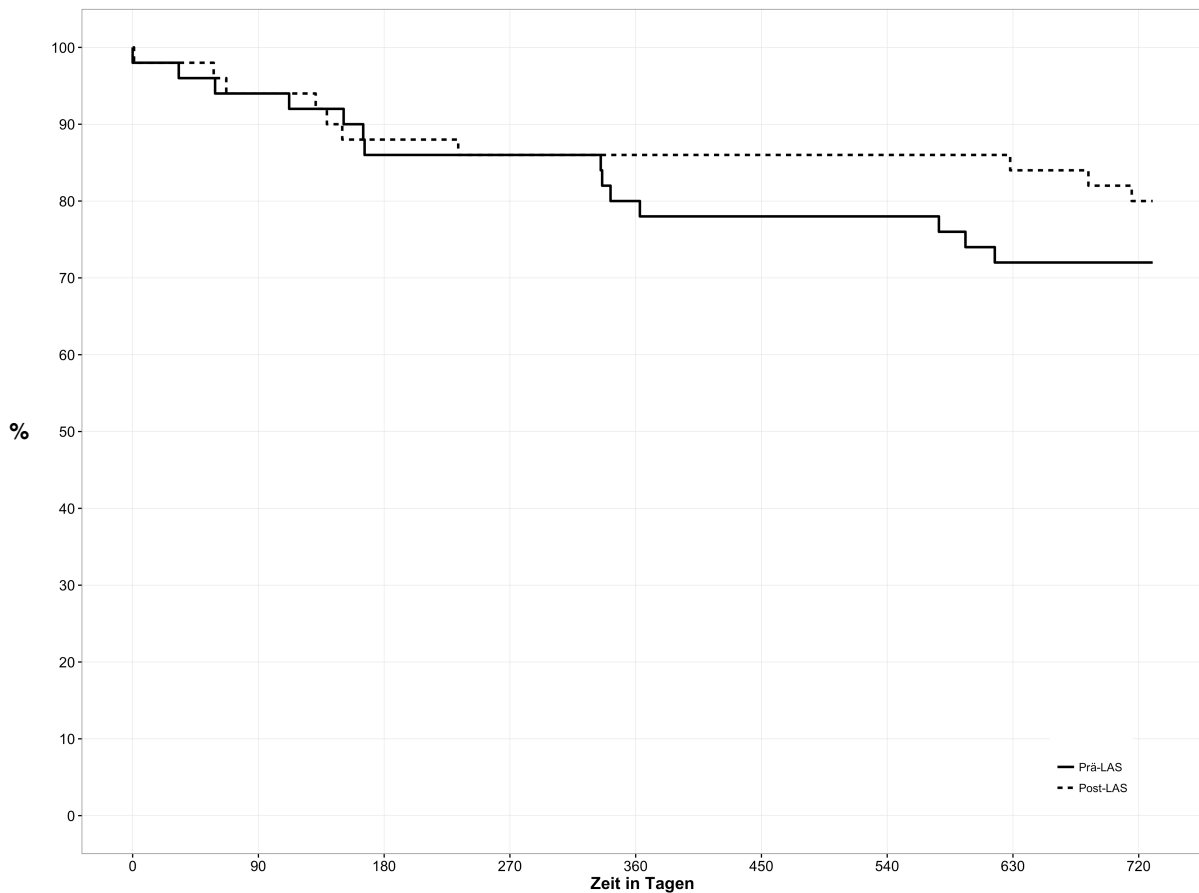


Abbildung 9: Überlebensrate nach Transplantation in % zum Zeitpunkt x in Tagen, nach Kohorten: Prä-LAS = prä-LAS-Kohorte (n=50), Post-LAS = post-LAS-Kohorte (n=50), diagnoseübergreifend

Die Analyse des diagnosespezifischen Überlebens ergab für beide Stichproben gemeinsam betrachtet ein signifikant schlechteres 6-Monats, 1- Jahres- und 2-Jahres-Outcome der ILD-Patienten im Vergleich mit den COPD-Patienten dieser Studie. Den Aufenthalt auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus überlebten 100 % der COPD-Patienten, wohingegen dies lediglich für 87 bzw. 84 % der ILD-Patienten zutraf ($p = 0,836$ bzw. $p = 0,430$). Nach 6 Monaten bzw. einem und zwei Jahren lebten weiterhin 100 bzw. 91 % der COPD-Patienten und nur 79, 68 bzw. 63 % der an einer ILD Erkrankten ($p = 0,021$, $0,003$ resp. $0,014$). Ähnliches gilt für den Vergleich mit den CF-Patienten, deren 1-Jahres bzw. 2-Jahres-Überleben bei 94 resp. 82 % lag ($p = 0,042$ bzw. $0,125$):

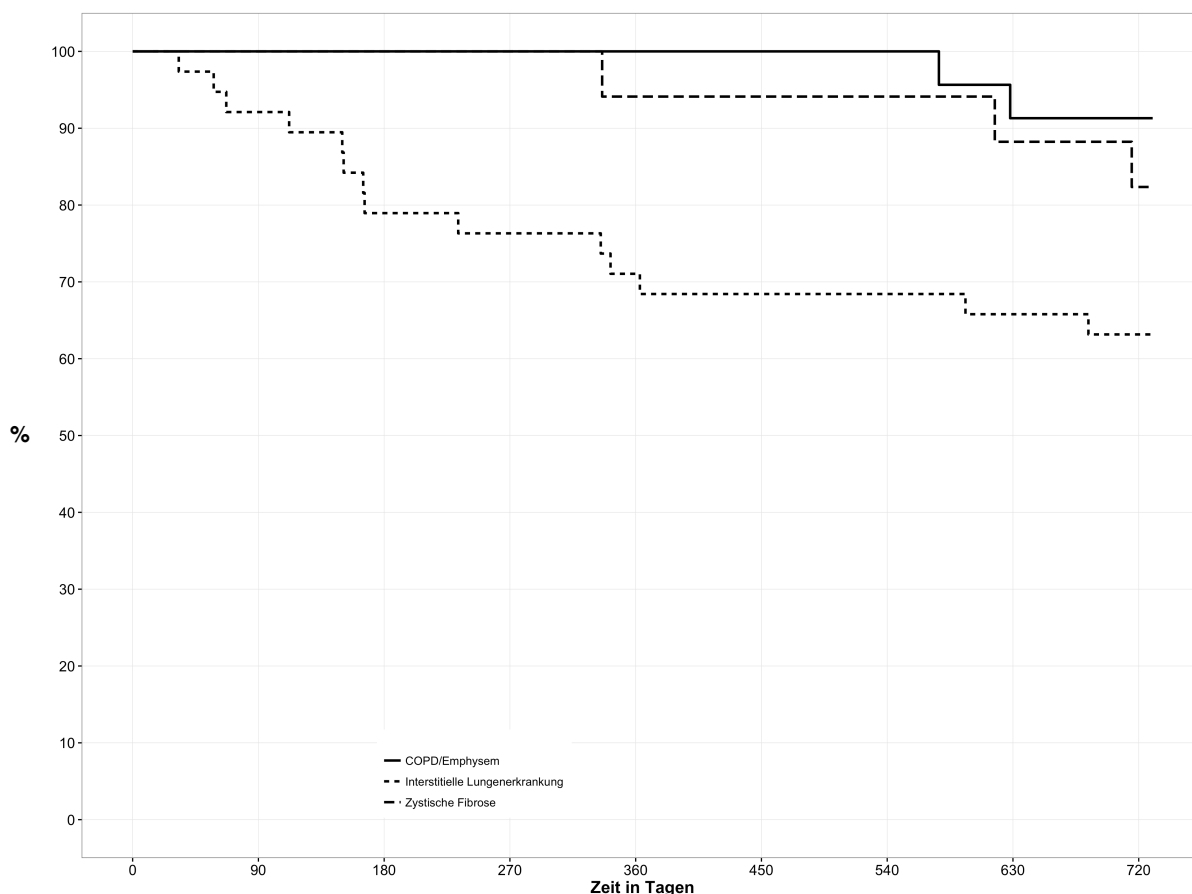


Abbildung 10: Überlebensrate nach Transplantation in % zum Zeitpunkt x in Tagen, nach Diagnosen, für beide Kohorten (prä- bzw. post-LAS) gemeinsam betrachtet; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Von den vor dem 10. Dezember 2011 transplantierten Patienten starben nach Lungentransplantation innerhalb der ersten 2 postoperativen Jahre insgesamt 14 Patienten (28 %). Sie wiesen ein durchschnittliches Überleben von 275 Tagen auf. Bei 3 dieser Personen führte ein Multiorganversagen zum Tod, 2 litten an einer Sepsis, jeweils ein Patient starb an respiratorischem Versagen, Leberversagen, Herz-Kreislauf-Dekompensation, cerebraler Blutung bzw. einem tumorösen Geschehen und bei 4 Personen war keine Todesursache eruierbar. In der Gruppe der nach LAS-Einführung Transplantierten lag die Sterblichkeitsrate in besagtem Zeitraum bei 20 % (10 Personen) mit einem mittleren Überleben von 281 Tagen. In drei Fällen lag hierbei ein Multiorganversagen vor sowie jeweils einmal eine respiratorische Insuffizienz, ein Transplantatversagen, eine Abstoßungsreaktion, eine Infektion, ein Rechtsherzversagen, ein hypoxischer Hirnschaden und ein Hirnödem.

Insgesamt 17 Patienten (8 vor und 9 nach LAS-Einführung) erhielten ihr Spenderorgan nicht über das Standard- sondern über das beschleunigte Vermittlungsverfahren (Rettungsallokation). Da diese Organe zentrumsgerichtet und nicht wie üblich patientengerichtet über den T-,

U- und HU-Status bzw. den LAS vermittelt wurden, fanden sämtliche oben genannte Berechnungen zum postoperativen Outcome auch unter Ausschluss jener 17 Patienten statt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich jedoch auch hierbei nicht.

11. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Outcome von insgesamt 100 Lungentransplantierten am Klinikum Großhadern München vor und nach Implementierung des LAS am 10. Dezember 2011 in Deutschland untersucht, um einen Eindruck der Auswirkungen des neuen Allokationssystems auf die Ergebnisse nach Lungentransplantation zu gewinnen. Der Beobachtungszeitraum umfasste dabei die ersten zwei Jahre nach Transplantation einer prä- bzw. post-LAS-Kohorte und die statistische Analyse der demographischen sowie klinischen Basisparameter der jeweiligen Organspender- und Empfänger erbrachte das Ergebnis kohärenter Stichproben als Voraussetzung für deren Vergleichbarkeit. Mit zwei Kohorten von jeweils 50 Patienten handelt es sich um eine Single-Center-Studie mit kleinem Stichprobenumfang, welche keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit für das gesamte Patientenkollektiv der Lungentransplantierten erhebt. Neben der bereits von Gottlieb et al. im Jahr 2014 veröffentlichten deutschlandweiten Multicenter-Studie²⁶ zur Einführung des LAS in der Bundesrepublik müssen insbesondere für das Langzeitoutcome größer angelegte Analysen folgen.

Die Transplantationen der ersten 50 Patienten nach LAS-Einführung (post-LAS-Kohorte) wurden in einem kürzeren Zeitraum durchgeführt als die letzten 50 vor Implementierung des LAS (prä-LAS-Kohorte), was eine Steigerung der Transplantationsaktivität am Klinikum Großhadern München unmittelbar nach Einführung des LAS zeigt. Dieser Trend deckt sich mit den Beobachtungen von Gottlieb et al., die nach dem 10. Dezember 2011 von einer deutschlandweiten Zunahme von Lungentransplantationen um 9 % innerhalb des ersten Jahres berichten und diesen Anstieg auf eine erhöhte Organnutzungsrate zurückführen.²⁶ In der Tat führte die erhöhte Transplantationsaktivität der MLTG nach LAS-Einführung zur Akzeptanz von Spenderorganen mit signifikant niedrigerem Sauerstoffpartialdruck. Eine mögliche Ursache dieses toleranteren Verhaltens mag in der weiterhin bestehenden allgemeinen Organknappheit zu finden sein. Erhöhte Spenderzahlen kommen als Begründung einer Zunahme der Transplantationsaktivität nur bedingt in Betracht, nahm die Anzahl der verstorbenen Lungenspender im Eurotransplant-Gebiet im Vergleich der Jahre 2011 und 2012 nur geringfügig zu (607 Spender 2011 vs. 670 Spender 2012).⁵²

11.1 Warteliste

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der durchschnittlichen Wartezeit der Patienten vom Zeitpunkt der Listung bis zur Transplantation, welche sich im Vergleich der prä-LAS mit der post-LAS-Kohorte um etwas mehr als die Hälfte reduzierte. Diesbezüglich liefert die vorliegende Studie mit der nationalen Datenlage kohärente Ergebnisse, die neben einer Reduktion der Wartezeit der Transplantierten auf ein Organ auch eine geringere Wartelistensterblichkeit nach LAS-Einführung dokumentiert. So berichten Gottlieb et al. in ihrer deutschlandweiten Multicenterstudie von einer Abnahme der Wartezeit der Transplantierten von knapp 40 % sowie von einem Rückgang der Wartelistensterblichkeit in Deutschland von 23 % im Beobachtungszeitraum von einem Jahr nach LAS-Implementierung verglichen mit dem Jahr zuvor^{26, v}. Ergänzend kamen Kneidinger et al. in ihrer Analyse der Warteliste des Klinikums Großhadern nach LAS-Implementierung zu dem Ergebnis, dass ILD-Patienten sowohl während der Listung als auch zum Zeitpunkt der Transplantation durchschnittlich kürzer auf ein Lungenangebot warteten als COPD- bzw. CF-Patienten, wenn auch es sich bei dieser Beobachtung lediglich um einen Trend handelte ohne signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosegruppen.⁵³ Da ILD-Patienten im neuen Allokationssystem aufgrund ihres vergleichsweise schlechten Allgemeinzustandes und der damit verbundenen größeren Dringlichkeit einer Transplantation im Mittel höhere LAS-Werte und somit vorrangig ein neues Organ erhalten, ist diese Feststellung nicht verwunderlich. Wie für alle deutschen Transplantationszentren gesamtheitlich betrachtet (siehe Gottlieb et al.), dominiert nach LAS-Implementierung auch in dieser Studie die Gruppe der an ILD Erkrankten die Statistik der einer Transplantation zugrunde liegenden Diagnosen vor der COPD und der CF. Jedoch bestand diese Dominanz der ILD-Patienten am Klinikum Großhadern als Fibrosezentrum bereits schon vor Dezember 2011. Die signifikante Abnahme der Wartezeit auf ein Transplantat nach Einführung des LAS kann also nicht mit einer Zunahme an ILD-Patienten unter den Transplantierten begründet werden. Als mögliche Ursache käme jedoch eine mangelhafte Repräsentation des vergleichsweise schlechten Krankheitszustandes der an einer ILD Erkrankten durch das alte Allokationssystem in Betracht, wenn man bedenkt, dass sich die Großzahl der Transplantierten der prä-LAS Gruppe in der höchsten Dringlichkeitsstufe High Urgency befand. Zwar machten die ILD-Patienten die Mehrheit dieser Gruppe aus, wurden jedoch als

^v Ein positiver Einfluss des LAS auf die Wartelistensterblichkeit zeigte sich in den USA bereits kurz nach dessen Einführung 2005 und konnte auch in Langzeitstudien bestätigt werden (Rückgang der Mortalität von 40 %), Quelle: Egan T. M., L. B. Edwards. Effects of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. The Journal of Heart and Lung Transplantation 35 (4), April 2016.

gleich dringlich wie die ebenfalls HU-gelisteten COPD und CF-Patienten eingestuft. Individualwerte, wie sie das LAS-System bietet, gab es in diesem dreigliedrigen Dringlichkeitsstufensystem nicht, so dass innerhalb einer Stufe nicht zwischen dem Schweregrad der einzelnen Patienten unterschieden werden konnte und bei gleicher Kompatibilität die Wartezeit maßgeblich war. Der nachträglich berechnete mittlere LAS der Patienten im HU-Status lag bei 46 Punkten, wohingegen das gesamte Kollektiv der ILD-Patienten dieser Studie einen durchschnittlichen Punktwert von 51 aufwies. Die an einer COPD bzw. CF erkrankten Transplantierten verfügten hingegen über niedrigere LAS-Werte von im Mittel 34 respektive 44 Punkten. Der ehemalige HU-Status spiegelt demnach den aktuellen Krankheitszustand der an einer interstitiellen Lungenerkrankung leidenden Transplantierten im Vergleich mit dem neuen LAS-System nur unzureichend wider.

11.2 Lung Allocation Score (LAS)

Im Unterschied zur Einführung des Lung Allocation Score-Systems in den USA 2005 traf dessen Implementierung in Deutschland im Jahre 2011 auf gänzlich unterschiedliche Voraussetzungen in Bezug auf die Vermittlung von Spenderlungen. So fand die Vergabe von Organen zur Reduktion der Wartelistensterblichkeit hierzulande bereits im Rahmen des alten HU-Systems dringlichkeitsbasiert statt – die Zeit auf der Warteliste spielte nur eine untergeordnete Rolle bei Konkurrenz zweier Transplantationskandidaten innerhalb einer Dringlichkeitsstufe. Dementsprechend zurückhaltender fielen nach LAS-Implementierung auch die Erwartungen an eine weitere Reduzierung der Sterblichkeit gelisteter Patienten aus, diente die Komponente der Dringlichkeit als neuem Allokationsaspekt doch primär in den USA dem Ziel, die hohe Mortalität potentieller Organempfänger zu senken. Erwartungsgemäß zeigen die Ergebnisse dieser Studie keinen signifikanten Unterschied der durchschnittlichen LAS-Werte der beiden untersuchten Kohorten, was von einer vergleichbaren Dringlichkeit bzw. einem vergleichbaren Nutzen durch das Transplantat vor und nach LAS-Einführung zeugt. Mit einem mittleren LAS von 46 Punkten gehört der durchschnittliche im Rahmen dieser Studie transplantierte Patient nicht der High-LAS-Kategorie ($\text{LAS} \geq 50$) an. Insgesamt wiesen lediglich knapp ein Drittel der 100 analysierten Personen einen LAS von mindestens 50 Punkten auf, wohingegen drei Viertel der prä-LAS-Patienten den HU-Status innehatten. Diese kontrastierenden Werte zeigen, dass der ehemalige HU-Status und die jetzige High-LAS-Kategorie als Gruppen höchster Dringlichkeit nicht vergleichbar sind, was auch für die Koexistenz verschiedener nationaler Allokationssysteme im Eurotransplantgebiet von Relevanz ist. Waren im Jahre

2011 ca. die Hälfte der in Deutschland Lungentransplantierten HU-gelistet, wies 2012 lediglich ein Drittel der Patienten einen High-LAS auf.²⁶

Der in dieser Studie sehr hohe Anteil an ILD-Transplantierten erklärt sich bei Betrachtung der diagnosespezifischen LAS-Werte. So verfügten ebenjene Patienten durchschnittlich über einen High-LAS, der eine dringliche Transplantation bei aggraviertem Krankheitszustand widerspiegelt, wohingegen COPD- und CF-Patienten im Mittel Werte im Low-LAS-Bereich aufwiesen. Wie im alten Allokationssystem wurde auch nach dem 11. Dezember 2011 der Mehrheit der ILD-Patienten weiterhin die höchste Dringlichkeitsstufe zuteil - wenngleich im LAS-System aufgrund individueller Punktwerte kein Stufensystem im alten Sinne mehr besteht - und somit der Schwere der Erkrankung Rechnung getragen.

11.3 Verteilung der Lungengrunderkrankungen

Die beschriebene zahlenmäßige Dominanz der ILD-Patienten unter den durch die MLTG Transplantierten spiegelt sich im internationalen Vergleich nach Einführung dringlichkeitsbasierter Organvergabeverfahren für Lungen wider. Nach Implementierung des LAS in den USA im Jahre 2005 war ein überproportionaler Anstieg der ILD-Patienten von weniger als 25 % auf gut 37 % (+ 48 %) zu verzeichnen, was auf durchschnittlich höhere LAS-Werte ebendieser und daraus resultierender Priorisierung bei der Organvergabe zurückgeführt werden kann.^{54 55}

Jener Trend lässt sich auch in Deutschland nach Einführung des neuen Allokationssystems für Lungen Ende 2011 beobachten, wenn auch nicht so ausgeprägt wie in den USA, da hierzulande bereits vor LAS-Implementierung dringlichkeitsbasiert allokiert wurde. So berichten Gottlieb et al. im Vergleich zwischen prä- und post-LAS-Ära von einem Zuwachs der aufgrund einer ILD Transplantierten von zehn Prozent, wohingegen der Anteil von COPD-Patienten um 23 % abnahm.²⁶ Dieser Wandel in der Diagnoseverteilung der zu einer Lungentransplantation führenden Erkrankungen ist in einer höheren Dringlichkeit der ILD-Patienten – repräsentiert durch einen hohen LAS – zu sehen, welche ohne Transplantation eine großes Maß an Wartelistensterblichkeit aufgrund rasanter Krankheitsprogression aufweisen.^{56 53} Die bereits vor der LAS-Ära hohe Repräsentanz der ILD-Patienten unter den Transplantierten ist, wie bereits erwähnt, auf die Stellung des Klinikums Großhadern als Fibrosezentrum zurückzuführen.

11.4 Rettungsallokation

Von den insgesamt 17 Patienten dieser Studie, die ihr Spenderorgan über die sogenannte Rettungsallokation im Rahmen des beschleunigten Vermittlungsverfahrens erhielten, litt die Mehrheit an einer COPD. In der post-LAS-Gruppe lag dieser Anteil sogar bei fast neunzig Prozent, wohingegen in der prä-LAS-Kohorte lediglich ein Viertel der Empfänger eines über die Rettungsallokation vermittelten Organs COPD-Patienten waren. Diese Akzeptanz von nicht über den gängigen Allokationsweg vermittelbaren Lungen für an einer COPD Erkrankte könnte in einer größentechnisch besseren Kompatibilität jener Organe mit dem in der Regel höheren thorakalen Volumen dieser Patienten begründet sein. Schließlich sind die Transplantationszentren gezwungen, sich innerhalb einer sehr kurzen Zeitspanne von Minuten für oder gegen ein Organ zu entscheiden. Zudem erhalten Patienten, die nach Einführung des neuen Vermittlungssystems nur über einen vergleichsweise niedrigen LAS verfügen, durch das kompetitive Organangebot die Chance einer früheren Transplantation. Der durchschnittliche LAS der COPD-Patienten dieser Studie lag bei 34 Punkten, wohingegen die ILD- bzw. CF-Transplantierten höhere Werte aufwiesen. Diese Feststellung erklärt auch die Verdopplung des Anteils der COPD-Patienten an den Transplantierten nach LAS-Implementierung im Rahmen dieser Studie.

11.5 Outcome

Bereits die auf selber Datengrundlage basierende Veröffentlichung von Kneidinger, Holzborn et al.⁵⁷ erbrachte das Ergebnis keiner signifikanten Unterschiede im Outcome der Patienten innerhalb eines Jahres vor und nach LAS-Implementierung 2011, weder was die Krankenhausaufenthaltsdauer angeht, noch was das posttransplantative Überleben betrifft. Die hier vorliegende Aufarbeitung und Ergänzung jener Daten unter Einschluss eines längeren postoperativen Beobachtungszeitraums (2-Jahres-Überleben) bestätigte dieses Erkenntnis, wenn auch bei deskriptiver Analyse der Daten ein Trend bezüglich des postoperativen Outcomes zugunsten der unter dem Lung Allocation Score transplantierten Patienten auszumachen ist. Dieser Trend ist bezogen auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und gesamt stationär zwar nur minimal, zeigt sich jedoch deutlicher für das 1- sowie 2-Jahres-Überleben. Mit einem Gesamtüberleben aller 100 analysierten Patienten von 82 % im ersten postoperativen Jahr bzw. 76 % nach zwei Jahren entspricht die Überlebensstatistik der im Rahmen dieser Studie am Klinikum Großhadern Lungetransplantierten den internationalen Vergleichswerten (siehe Kapitel 5.2).

Weitere Studien zum längerfristigen Outcome nach Lungentransplantation in Deutschland unter Einbeziehung größerer Stichproben sind dringend notwendig und in den USA nach Einführung des LAS 2005 bereits verfügbar. So berichten Egan et al. im Rahmen einer groß angelegten Multicenterstudie vom April 2016 von einem geringfügig besseren signifikanten 1-Jahres-Überleben unter dem neuen Allokationssystem.⁵⁴

Eine solche Verbesserung des Outcomes in den USA ist insofern beachtenswert, als – anders als in Deutschland – das alte Allokationssystem primär auf der Länge der Wartezeit basierte und nicht wie in Deutschland auf einer Kombination von Dringlichkeit einer Organtransplantation und Wartelistenzeit. Dementsprechend kam es laut Angabe der Autoren oben genannter Studie nach Umstellung auf das dringlichkeits- und erfolgsorientierte LAS-System zu einer erhöhten Anzahl von Lungentransplantationen an kränkeren und älteren Patienten mit hohem LAS (vornehmlich ILD-Patienten), welche aufgrund der prognostizierten geringen Überlebenszeit auf der Warteliste und dementsprechend großer Dringlichkeit vornehmlich transplantiert wurden. Zwar ist bei Organempfängern mit hohen bis sehr hohen LAS-Werten ein individueller Überlebensvorteil durch Transplantation verglichen mit der Überlebenszeit auf der Warteliste anzunehmen, – andernfalls wären jene Patienten aufgrund von niedrigen LAS-Werten und damit verbundenem geringen Transplantationsbenefit nicht operiert worden – doch ist dieser Vorteil nur von individueller Natur durch Gegenüberstellung von prognostiziertem Überleben auf der Warteliste und erwartetem Überleben nach Transplantation und nicht zwangsläufig mit einem guten Langzeitoutcome verbunden. In mehreren Studien, die die Mortalität von Patienten mit höherem LAS mit demjenigen von Patienten mit niedrigeren Scores verglichen, wurde ein schlechteres Langzeitüberleben für Transplantierte mit hohen LAS-Werten festgestellt als für solche mit niedrigem LAS.^{55 58 59} Liu, Zamora et al. konnten anhand einer großangelegten amerikanischen Studie mit über 5.000 Patienten zeigen, dass ab einem LAS von 60 die postoperative Sterblichkeit verglichen mit Werten < 46 signifikant erhöht war.⁶⁰ Dies ist nicht verwunderlich, denkt man daran, dass der Algorithmus zur Berechnung des LAS die Dringlichkeit stärker gewichtet als die Erfolgsaussicht nach Transplantation und demnach hochkranke, dringliche Patienten einen höheren LAS zugesprochen bekommen (siehe Kapitel 7.2).

Eine im Oktober 2014 veröffentlichte Studie von Maxwell et al.⁶¹, welche sich mit dem Überleben kurz nach den ersten 12 Monaten nach Lungentransplantation in den USA beschäftigt, zeigte eine erhöhte Mortalität der post-LAS-Patienten im Vergleich mit der prä-LAS-Kohorte

in den Monaten 13 und 14 nach Transplantation und führt diese Entwicklung möglicherweise auf die Zunahme von Transplantationen an älteren und kränkeren Patienten nach LAS-Implementierung zurück. Weitere Analysen zum Langzeitoutcome seien jedoch notwendig, insbesondere vor dem Hintergrund, dass der LAS lediglich für Wahrscheinlichkeitsaussagen zum 1-Jahres-Überleben konzipiert wurde.

Wie bereits einleitend beschrieben, ist die Situation rund um die Implementierung des LAS und somit auch das Outcome aufgrund anderer Voraussetzungen in den USA nicht ohne Weiteres auf Deutschland übertragbar. Hierzulande wurden Lungen bereits vor Einführung des neuen Allokationssystems dringlichkeitsbasiert verteilt, wodurch Patienten mit hoher Dringlichkeit aufgrund eines schlechten gesundheitlichen Zustands und zur Vermeidung einer hohen Wartelistensterblichkeit bevorzugt ein Organ erhielten. Es war also zu erwarten, dass sich das Outcome nicht in wesentlichem Umfang verändern wird, da unter dem Aspekt der Dringlichkeit nach wie vor ein großer Anteil hoch morbider Patienten mit allgemein schlecht zu erwartendem postoperativen Überleben transplantiert wurde. Bereits Russo⁶², George⁶³ und Smits⁶⁴ haben auf eine erhöhte Morbidität sowie Mortalität von Patienten mit hohem Dringlichkeitsstatus bzw. hohem LAS hingewiesen. In Deutschland verfügte nach Implementierung des neuen Allokationssystems im Dezember 2011 durchschnittlich ein Drittel der Lungentransplantierten über einen High-LAS. Von den 50 in dieser Studie betrachteten post-LAS-Patienten waren es ebenfalls knapp ein Drittel. Die Verteilung von Organen an Hochdringlichkeits-Patienten mag zwar der gesetzlichen Forderung nach Berücksichtigung von Dringlichkeit und Erfolgsaussicht aufgrund eines vergleichsweise hohen Netto-Benefits des Einzelnen Rechnung tragen⁶⁵, das Langzeitoutcome jener Patienten ist jedoch verglichen mit demjenigen von Transplantierten mit niedrigerem LAS schlechter. Eine Priorisierung von Patienten abhängig von der Höhe des LAS hat somit, insbesondere in den USA, zwar zu einer Verringerung der Wartelistensterblichkeit geführt und somit ein Teilziel erreicht, der Einfluss auf das Langzeitoutcome insbesondere von High-LAS-Patienten wurde dabei jedoch vernachlässigt.⁵⁵ Eine stete Anpassung der Berechnungsgrundlage des LAS unter Berücksichtigung neuester Erkenntnisse in Form von LAS-Plus-Parametern ist demnach notwendig, um dessen prädikative Qualitäten bezogen auf das postoperative Outcome zu verbessern.

Auch die Ergebnisse dieser Studie zeigen insgesamt betrachtet ein signifikant schlechteres Outcome der ILD-Patienten verglichen mit anderen zu einer Lungentransplantation führenden Erkrankungen sowohl in Bezug auf die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer als auch

hinsichtlich des Überlebens. Mit einem hohen durchschnittlichen LAS der ILD-Patienten von 51 Punkten und einem Anteil von 70 % an den High-LAS-Patienten sind diese Resultate sehr gut vereinbar mit den aktuellen Entwicklungen nach LAS-Implementierung in den USA, welche auf Basis einer großer Datengrundlage eine Assoziation zwischen der Höhe des LAS und der posttransplantativen Mortalität zeigen. Dabei weist die Gruppe der High-LAS-Patienten, die zu einem großen Teil von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose gebildet wird, eine höhere Mortalität nach Transplantation auf als die Gruppen mit niedrigeren LAS-Werten.

12. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Auswirkungen der Einführung des Lung Allocation Score-Systems in Deutschland am 10. Dezember 2011 auf die Lungentransplantierten des Klinikums Großhadern im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde das postoperative Outcome der jeweils 50 unmittelbar vor Implementierung des neuen Systems durch die Munich Lung Transplant Group transplantieren Patienten mit demjenigen der 50 unmittelbar nach Einführung des neuen Organverteilungssystems Transplantierten verglichen. Als Maß des postoperativen Outcomes bzw. Zustandes der Patienten galten dabei die stationäre Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach Lungentransplantation sowie das Überleben innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre. Mit der Implementierung des LAS nach amerikanischem Vorbild wurde die vom deutschen Gesetzgeber geforderte Berücksichtigung von Dringlichkeit und Erfolgsaussicht bei der Organallokation für Lungen durch die Bundesärztekammer umgesetzt, nachdem das alte Allokationssystem Lungen lediglich auf Basis einer Kombination aus Dringlichkeit und Wartelistenzeit verteilte. Im Folgenden sind die Ergebnisse dieser Single-Center-Studie der Übersicht halber in Stichpunktform aufgeführt:

- Die Einführung des Lung Allocation Scores-Systems in Deutschland im Dezember 2011 hat keine signifikanten Auswirkungen auf das postoperative Outcome der am Klinikum Großhadern Transplantierten im Vergleich mit den vor LAS-Implementierung Transplantierten, weder auf die Krankenhausaufenthaltsdauer noch auf das Überleben der Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Lungentransplantation. Ein Trend hinsichtlich eines um ein bis zwei Tage kürzeren stationären Aufenthaltes bzw. eines durchschnittlich längeren Überlebens zugunsten der nach LAS-

Implementierung Transplantierten ist jedoch erkennbar (2-Jahres-Überleben von 80 % vs. 72 % vor Einführung des neuen Allokationssystems).

- Die ILD-Patienten dieser Studie, welche mit 38 % den relativ gesehen größten Anteil der Lungentransplantieren ausmachten, wiesen für beide Stichproben gesamtheitlich betrachtet eine signifikant längere postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bzw. den Gesamtkrankenhausaufenthalt betreffend auf als die COPD- bzw. CF-Patienten. So befanden sich die ILD-Patienten nach Transplantation im Mittel 42 Tage lang im Krankenhaus, wohingegen die COPD bzw. CF-Patienten lediglich 28 bzw. 35 Tage stationärer Behandlung bedurften. Gleiches gilt für das 1- und 2-Jahres-Überleben, welches für die ILD-Patienten signifikant schlechter ausfiel als für die an einer COPD bzw. CF Erkrankten (2-Jahres-Überleben der ILD-Patienten von 63 % vs. 91 bzw. 82 % der COPD- bzw. CF-Patienten). Der mittlere LAS der ILD-Patienten lag mit 51 Punkten im High-LAS-Bereich und somit deutlich höher als derjenige der COPD- bzw. CF-Patienten (34 resp. 44 Punkte). Eine Korrelation zwischen einem hohen LAS und einem damit verbundenen schlechteren Langzeitoutcome wird in der einschlägigen Literatur beschrieben und ist Gegenstand aktueller Forschungen. Die durchschnittlich höheren LAS-Werte der ILD-Patienten sind in dem vergleichsweise schlechteren Allgemeinzustand dieser Patienten und der raschen Progredienz der Erkrankung begründet, woraus ein hohes Maß an Dringlichkeit einer Organverpflanzung sowie ein relativ gesehen großer Nutzen durch Transplantation resultiert.
- Nach LAS-Implementierung konnte eine erhöhte Transplantationsaktivität am Klinikum Großhadern beobachtet werden, welche möglicherweise auf eine höhere Organ-Nutzungsrate des weiterhin knappen Organangebots und Akzeptanz von Organ Spendern mit niedrigeren pO₂-Werten nach LAS-Implementierung zurückzuführen ist. Negative Auswirkungen auf das Outcome der in der LAS-Ära Transplantierten ergaben sich hieraus nicht.
- Die Wartezeit auf ein Organ vom Zeitpunkt der Listung bis zur Transplantation verkürzte sich nach Einführung des neuen Allokationssystems signifikant um 57 % von 221 auf 95 Tage, was möglicherweise auf eine bessere Repräsentation des Krankheitszustandes der ILD-Patienten durch das LAS-System verglichen mit dem vorherigen HU-System zurückzuführen ist.

-
- Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Höhe des durchschnittlichen LAS der Patienten der prä- und post-LAS-Gruppe festgestellt werden. Der durchschnittliche LAS der insgesamt 100 Patienten betrug 46. Es ist demnach von einem vergleichbaren Nutzen durch Transplantation vor und nach LAS-Einführung auszugehen.
 - 59 % der über eine sogenannte Rettungsallokation im Rahmen des beschleunigten Vermittlungsverfahrens allokierten Lungen gingen an COPD-Patienten. Nach LAS-Einführung belief sich dieser Anteil sogar auf 89 % verglichen mit 25 % vor Beginn der LAS-Ära. Ein Grund für den beschriebenen Anstieg ist in der Chance zu sehen, COPD-Patienten mit niedrigen LAS-Werten (durchschnittlich 34 Punkte) ein Organ in Unabhängigkeit ihres individuellen Punktwertes bereits früher, als es über das reguläre Vermittlungsverfahren möglich wäre, zukommen zu lassen.

12.1 Fazit

Anhand dieser am Klinikum Großhadern durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass die Einführung des LAS-Systems in Deutschland im Dezember 2011 keine signifikanten Auswirkungen auf das definierte Outcome der analysierten Stichprobe innerhalb der ersten zwei Jahre nach Lungentransplantation hat. Hinsichtlich der postoperativen Krankenhausaufenthaltsdauer bzw. des Überlebens nach Transplantation lässt sich lediglich ein geringfügiger Trend zugunsten der in der LAS-Ära transplantierten Patienten beobachten. Auch der vorher-sagbare Nutzen durch Transplantation, dargestellt anhand des individuell errechneten LAS-Punktwertes von 0 bis 100, änderte sich nicht im Vergleich von prä- und post-LAS-Kohorte. Es ist demnach davon auszugehen, dass das alte, primär auf Dringlichkeit basierte Allokationssystem die neuerlich vom Gesetzgeber geforderte Komponente der Erfolgsaussicht einer Transplantation, wenn auch nicht ausdrücklich formuliert, bereits berücksichtigte. In jedem Falle aber sind keine negativen Einflüsse des LAS-Systems bezogen auf eine mögliche Verkürzung des Überlebens der Organempfänger zu beobachten. Inwiefern sich die Höhe des LAS-Wertes auf das Langzeitoutcome in Deutschland auswirkt, müssen weitere Multicenterstudien zeigen. Diese Arbeit liefert bereits Hinweise auf einen längeren postoperativen stationären Aufenthalt sowie eine geringeres Überleben von ILD-Patienten im Vergleich mit an einer COPD bzw. CF Erkrankten, wobei erstere über einen höheren durchschnittlichen LAS verfügen als die beiden Vergleichsgruppen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Patientengruppe der an einer interstitiellen Lungenerkrankung leidenden Patienten in Deutschland seit

Implementierung des neuen Verteilungssystems aufgrund hoher LAS-Punktwerte den verhältnismäßig größten Teil der Lungentransplantierten ausmacht, sind weitere Studien zum längerfristigen Zustand der Patienten nach Transplantation und daraus resultierende Anpassungen des neuen Systems unumgänglich.

13. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ANZAHL DER WELTWEITEN LUNGENTRANSPLANTATIONEN AN ERWACHSENEN NACH HAUPTINDIKATIONEN UND JAHR DER TRANSPLANTATION VON 1990 BIS 2013. CF = CYSTISCHE FIBROSE; ILD = INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG; COPD = CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG; A1ATD = ALPHA 1-ANTITRYPSINMANGEL; IPAH = IDIOPATHISCHE PULMONALARTERIELLE HYPERTONIE; RETX = RETRANSPLANTATION.....	10
ABBILDUNG 2: ANZAHL DER LUNGENTRANSPLANTATIONEN AN ERWACHSENEN PRO JAHR UND TRANSPLANTATIONSVERFAHREN VON 1985 BIS 2013. BILATERAL/DOUBLE LUNG = BEIDSEITIGE/DOPPELLUNGENTRANSPLANTATION; SINGLE LUNG = EINZELLUNGENTRANSPLANTATION. ²³	12
ABBILDUNG 3: ABLAUF EINER POSTMORTALEN ORGANSPENDE IM ÜBERBLICK.....	17
ABBILDUNG 4: PROZENTUALE VERTEILUNG DER ZU EINER LUNGENTRANSPLANTATION FÜHRENDEN GRUNDERKRANKUNGEN, NACH KOHORTEN: PRÄ-LAS-KOHORTE (N=50), POST-LAS-KOHORTE (N=50), GESAMT (N=100); ILD = INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG; COPD = CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG; ZF = CYSTISCHE FIBROSE; RE-LTx = RETRANSPLANTATION.....	34
ABBILDUNG 5: ENTLASSUNGSRATE VON DER INTENSIVSTATION IN % ZUM ZEITPUNKT X IN TAGEN, NACH KOHORTEN: PRÄ-LAS = PRÄ-LAS-KOHORTE (N=50), LAS = POST-LAS-KOHORTE (N=50), DIAGNOSEÜBERGREIFEND.....	39
ABBILDUNG 6: ENTLASSUNGSRATE AUS DEM KRANKENHAUS IN % ZUM ZEITPUNKT X IN TAGEN, NACH KOHORTEN: PRÄ-LAS = PRÄ-LAS-KOHORTE (N=50), LAS = POST-LAS-KOHORTE (N=50), DIAGNOSEÜBERGREIFEND.....	39
ABBILDUNG 7: ENTLASSUNGSRATE VON DER INTENSIVSTATION IN % ZUM ZEITPUNKT X IN TAGEN, NACH DIAGNOSEN, FÜR BEIDE KOHORTEN (PRÄ- BZW. POST-LAS) GEMEINSAM BETRACHTET; COPD = CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG.....	40
ABBILDUNG 8: ENTLASSUNGSRATE AUS DEM KRANKENHAUS IN % ZUM ZEITPUNKT X IN TAGEN, NACH DIAGNOSEN, FÜR BEIDE KOHORTEN (PRÄ- BZW. POST-LAS) GEMEINSAM BETRACHTET; COPD = CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG.....	41

ABBILDUNG 9: ÜBERLEBENSRATE NACH TRANSPLANTATION IN % ZUM ZEITPUNKT X IN TAGEN, NACH KOHORTEN: PRÄ-LAS = PRÄ-LAS-KOHORTE (N=50), POST-LAS = POST-LAS-KOHORTE (N=50), DIAGNOSEÜBERGREIFEND.....	43
--	----

ABBILDUNG 10: ÜBERLEBENSRATE NACH TRANSPLANTATION IN % ZUM ZEITPUNKT X IN TAGEN, NACH DIAGNOSEN, FÜR BEIDE KOHORTEN (PRÄ- BZW. POST-LAS) GEMEINSAM BETRACHTET; COPD = CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG.....	44
---	----

14. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1	TODESURSACHEN (WELTWEIT) ERWACHSENER LUNGENTRANSPLANTierter NACH POSTOPERATIVEN ZEITRÄUMEN VON JANUAR 1990 BIS JUNI 2014	14
TABELLE 2	PRÄOPERATIVE BASISPARAMETER DER ORGANEMPfÄNGER VOR UND NACH LAS-EINFÜHRUNG (TEIL 1)	32
TABELLE 3	PRÄOPERATIVE BASISPARAMETER DER ORGANEMPfÄNGER VOR UND NACH LAS-EINFÜHRUNG (TEIL 2)	36
TABELLE 4	PARAMETER DER ORGANSPENDER VOR UND NACH LAS-EINFÜHRUNG.....	37
TABELLE 5	STATIONÄRE AUFENTHALTSDAUER NACH LUNGENTRANSPLANTATION VOR UND NACH LAS- EINFÜHRUNG	38
TABELLE 6	ÜBERLEBEN NACH LUNGENTRANSPLANTATION VOR UND NACH LAS-EINFÜHRUNG.....	42

15. Literaturverzeichnis

- 1 Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) Jahresbericht 2015. Organspende und Transplantation in Deutschland, S. 71ff.
- 2 Transplantationsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206), zuletzt geändert durch Art. 5d des Gesetzes vom 15. Juli 2013 (BGBl. I S. 2423).
- 3 Deutsches Ärzteblatt, Jg. 108, Heft 45, 11.11.2011, S. A2424-2441.
- 4 Juvenelle A. A. et al. Pneumectomy with Reimplantation of Lung in Dog for physiologic Study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 21, February 1951: 111-115.
- 5 Hardin C. A., C. F. Kittle. Experiences with Transplantation of the Lung. *Science* 119 (3081), January 1954: 97-98.
- 6 Hardy J. D. , W. R. Webb et al. Lung Homotransplantation in Man: Report of the Initial Case. *The Journal of the American Medical Association* 186 (12), December 1963: 1065-1074.
- 7 Davis R. D, M. K. Pasque. Pulmonary Transplantation. *Annals of Surgery* 221 (1), January 1995: 14-28.
- 8 Alican F., E. Isin et al. One-stage allotransplantation of both lungs in the dog. *Annals of Surgery* 177 (2), February 1973: 193-198.
- 9 Hardy J. D., F. Alican et al. Lung transplantation. In: J. Dausset, J. Hamburger, G. Mathe eds. *Advances in Transplantation. Proceedings of the first international congress of the transplantation society, Paris, 27 -30 June 1967*, Baltimore: Williams and Wilkins 1968: 687-691.
- 10 Derom F., F. Barbier et al. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 61 (6), June 1971: 835-846.
- 11 Trulock E. P. Lung transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 155 (3), 1997: 789-818.
- 12 Toronto Lung Transplant Group. Unilateral Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis. *The New England Journal of Medicine* 314, May 1986: 1140-1145.
- 13 Lima O., J. D. Copper et al. Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 82 (2), August 1981: 211-215.
- 14 Veith F. J. Lung transplantation. *Transplantation Proceedings* 9, 1977: 203-208.
- 15 Peacock E. E., W. V. Winkle, Wound repair. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1976: 185-189.
- 16 Goldberg M., O. Lima et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 85 (6), June 1983: 821-826.
- 17 Reitz B. A., S. A. Hunt et al. Clinical Heart-Lung Transplantation. *Transplantation proceedings* 15 (1), 1983: 1256-1259.
- 18 Cooper J. D., G. A. Patterson et al. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *American Review of Respiratory Disease* 139 (2), February 1989: 303-307.
- 19 Cooper J. D., B. S. Goldman et al. Experience with single-lung transplantation for pulmonary fibrosis. *The Journal of the American Medical Association* 259 (15), April 1988: 2258-2262.
- 20 Raju S., B. J. Heath et al. Single- and double-lung transplantation. Problems and possible solutions. *Annals of Surgery* 211 (6), June 1990: 681-693.

-
- 21 Starnes V. A., M. L. Barr et al. Lobar transplantation. Indications, technique and outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 108 (3), September 1994: 403-411.
 - 22 Trulock E. P., L. B. Edwards et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Lung and Heart-lung Transplantation report - 2005. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 24 (8), August 2005: 956-967.
 - 23 Yusen R. D., L. B. Edwards et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report – 2015. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 34 (10), October 2015: 1264-1277.
 - 24 Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 u. 5 TPG, *Deutsches Ärzteblatt* 108 (45), November 2011: A2425-2441.
 - 25 Christie J. D., L. B. Edwards et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report – 2012. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 31 (10), October 2012: 1073-1086.
 - 26 Gottlieb J., M. Greer et al. Introduction of the Lung Allocation Score in Germany. *American Journal of Transplantation* 14 (6), June 2014: 1318-1327.
 - 27 Verleden G. M., A. J. Fisher. Indication, patient selection and timing of referral for lung transplantation. In: Fisher A. J., G. M. Verleden et al. Lung Transplantation. European Respiratory Society, Monograph 45, September 2009: 2.
 - 28 Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation der Bundesärztekammer, zuletzt geändert mit Wirkung vom 09.12.2013
 - 29 ISHLT Adult Lung Transplantation Statistics 2015, eSlide 10 (<https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>, 22.09.16).
 - 30 Krukemeyer M. G, A. E. Lison. Transplantationsmedizin. Ein Leitfaden für den Praktiker. Berlin, New York 2006: de Gruyter: 151.
 - 31 Mitilian D., E. Sage et al. Techniques and results of lobar lung transplantations. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 45 (2), February 2014: 365-370.
 - 32 Porhownik N. R. Airway complications post lung transplantation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 19 (2), March 2013: 174-180.
 - 33 Martinu T., D. N. Howell et al. Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Seminar in Respiratory and Critical Care Medicine* 31 (2), April 2010: 179-188.
 - 34 Sommerwerck U., T. Rabis et al. Lung Transplantation. *Herz* 39 (1), Februar 2014: 74-83.
 - 35 http://www.d-t-g-online.de/ueber_uns/organigramm/img/organigramm.gif (8.2.14)
 - 36 Transplantationsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007 (BGBl. I S. 2206), das zuletzt durch Artikel 5d des Gesetzes vom 15. Juli 2013 (BGBl. I S. 2423) geändert worden ist, §1 (1).
 - 37 Gutmann T., K. A. Schneewind et al. Grundlagen einer gerechten Organverteilung: Medizin, Psychologie, Recht, Ethik, Soziologie. Berlin, New York: Springer 2002: 37, 46 ff..
 - 38 Ständige Rechtsprechung BVerfGE 39, 1, 59: 115, 118, 139.
 - 39 Neft H. Novellierung des Transplantationsgesetzes – eine herkulische Aufgabe? *Neue Zeitschrift für Sozialrecht* 16, 2010: 16-17.
 - 40 http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/Verfahrensweisungen_09_05_2016.pdf (07.09.16).
 - 41 http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/DSO-Organspende_kompakt_2012.pdf (07.09.16)
 - 42 Leitfaden für die Organspende der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO). 3. Auflage, Oktober 2011, Kapitel 5: 7.

-
- 43 http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=overview (08.09.16)
- 44 Eurotransplant Foundation. Eurotransplant Manual. Version 2.7, Kapitel 3, Leiden, Niederlande, August 2014: 6-8.
- 45 Eurotransplant Foundation. Eurotransplant Manual. Version 5.5, Kapitel 6, Leiden, Niederlande, Juli 2016: 25-40.
- 46 Egan T. M., R. M. Kotloff. Pro/Con debate: Lung allocation should be based on medical urgency and transplant survival and not on waiting time. *Chest* 128 (1), July 2005, 128: 407-415.
- 47 Egan T. M., S. Murray et al. Development of the new allocation system in the United States. *American Journal of Transplantation* 6 (5), 2006: 1212-1227.
- 48 Department of Health and Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network. Final Rule. In: Federal Register 42 CFR, Part 121, Oktober 1999: 56649-56661.
- 49 Duda L. Health Law. National Organ Allocation Policy: The Final Rule. In: Virtual Mentor, September 2005 (www.virtualmentor.org (17.4.13)).
- 50 https://www.unos.org/wp-content/uploads/unos/lung_allocation_score.pdf, S. 1 (12.08.15)
- 51 http://eurotransplant.org/cms/index.php?page=las_info_professiona (11.09.16)
- 52 Yearly Statistics Overview Eurotransplant 2011 und 2012
(http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=overview, 01.02.17)
- 53 Kneidinger N., H. Winter et al. Munich Lung Transplant Group: Waiting List during the First 9 Month of the Lung Allocation Score Era. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 62 (5), August 2014: 422-426.
- 54 Egan T. M., L. B. Edwards. Effects of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 35 (4), April 2016: 433-439.
- 55 Hayanga J. A., A. Lira et al. Lung Tansplant in Patients with High Lung Allocation Scores in the US: Evidence fort the Need to Evaluate Score Specific Outcomes. *Hindawi Journal of Transplantation* 2015, December 2015: 1-6.
- 56 De Oliveira N. C., S. Osaki et al. Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes before and after implementation of the united network for organ sharing lung allocation scoring system. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 41 (3), March 2012: 680-685.
- 57 Kneidinger N., J. Holzborn et al. Evaluation of Short-Term Outcome after Lung Transplantation in the Lung Allocation Score Era. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 63 (8), December 2015: 693-698.
- 58 Merlo C. A., E. S. Weiss et al. Impact of U.S. Lung Allocation Score on survival after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 28 (8), August 2009: 769-775.
- 59 Russo M. J., B. Worku et al. Does lung allocation score maximize survival benefit from lung transplantation? *The Journal of Thoracic and Carciovascular Surgery* 141 (5), May 2011: 1270-1277.
- 60 Liu V., M. R. Zamora et al. Increasing lung allocation scores predict worsened survival among lung transplant recipients. *American Journal of Transplantanation* 10 (4), April 2010: 915-920.
- 61 Maxwell B. G., J.E. Levitt et al. Impact of the Lung Allocation Score on Survival Beyond 1 Year. *American Journal of Transplantation* 14 (10), October 2014: 2288-2294.
- 62 Russo M. J., A. Iribarne et al. High lung allocation score is associated with increased morbidity and mortality following transplantation. *Chest* 137 (3), March 2010: 651-657.
- 63 George T. J., C. A. Beaty et al. Outcomes and temporal trends among high-risk patients after lung transplantation in the United States. *The Journal of Heart and Lung Tranplantation* 31 (11), November 2012: 1182-1191.

-
- 64 Smits J. M., G. D. Nossent et al. Evaluation of the lung allocation score in highly urgent and urgent lung transplant candidates in Eurotransplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 30 (1), January 2011: 22-28.
- 65 Vock D. M., M. T. Durheim et al. Survival Benefit of Lung Transplantation in the Modern Era of Lung Allocation. *Annals of the American Thoracic Society* 14 (2), February 2017: 172-181.

16. Anhang

Anhang I

aus den Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG
(Besonderer Teil Lunge) in der Fassung vom 23.01.2010 (Dtsch Ärztebl 2010; 107 (3): A
111), zuletzt geändert am 09.12.2013

I. Parameter zur Berechnung des Lung Allocation Score (inkl. LAS plus)

- Geburtsdatum
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- Diagnose der Lungenerkrankung
- funktioneller Status (ohne Unterstützung, leichte Unterstützung, volle Unterstützung)
- Diabetes (unbekannt, insulinabhängig, kein Diabetes, nicht insulinabhängig)
- Beatmung (keine, CPAP, BiPAP, kontinuierlich invasiv, intermittierend invasiv)
- Sauerstoffbedarf (kein, in Ruhe, nur nächtlich, nur bei Belastung)
- Sauerstoffbedarf (l/min oder %)
- forcierte Vitalkapazität (% Soll)
- systolischer Pulmonalisdruck (mmHg)
- mittlerer Pulmonalisdruck (mmHg)
- mittlerer Lungenkapillarenverschlussdruck (mmHg)
- aktueller Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg)
- maximaler Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg)
- minimaler Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg)
- Kohlendioxid-Partialdruck, Anstieg (%)
- 6-Minuten-Gehtest (m)
- Sauerstoffsättigung am Belastungsende (%) (LAS plus)
- Kreatinin (mg/dl)
- glomeruläre Filtrationsrate < 40 ml/min ja / nein (LAS plus)
- Bilirubin (pmol/l) (LAS plus)
- Koagulopathie (INR > 2, Thrombozyten < 50 Tsd/pl) ja / nein (LAS plus)
- i. v. Prostanoiden ja / nein (LAS plus)
- Pneumothorax mit Drainage ja / nein (LAS plus)
- kombiniertes Transplantationsverfahren ja/nein (LAS plus)
- extrakorporale Unterstützung (kein, interventionell lung assist, ECMO) (LAS plus)

II. Diagnose der Lungenerkrankung

- Allergische bronchopulmonale Aspergillose
- Alpha-1-Antitrypsin Mangel
- Alveolarproteinose
- Amyloidose
- ARDS
- BOOP / organisierende Pneumonie
- Bronchiektasie
- Bronchoalveoläres Karzinom
- Bronchopulmonale Dysplasie
- Karzinoid Tumor
- Chronische Pneumonitis des Kindesalters
- variabler Immundefekt
- kongenitale Malformation
- konstriktive Bronchiolitis
- COPD/Lungenemphysem
- CREST Syndrom - Pulmonale Hypertension
- CREST Syndrom - Restriktive Verlaufsform
- Zystische Fibrose (Mukoviszidose)
- Ehlers-Danlos Syndrom
- Eisenmenger Syndrom mit Vorhofseptum Defekt
- Eisenmenger Syndrom mit multipler kongenitaler Anomalie
- Eisenmenger Syndrom mit anderer Erkrankung
- Eisenmenger Syndrom mit persistierendem Ductus arteriosus
- Eisenmenger Syndrom mit Ventrikelseptumdefekt
- Eosinophiles Granulom
- Fibrocavitäre Lungenerkrankung
- Fibrosierende Mediastinitis
- Graft versus Host Erkrankung (GvHD)
- Granulomatöse Lungenerkrankung
- Hermansky Pudlak Syndrom

-
- Hypersensitivitäts Pneumonitis / Exogen allergische Alveolitis
 - Hypogammaglobulinämie
 - Idiopathische Lungenfibrose
 - Inhalationstrauma / Verbrennung
 - Kartagener Syndrom
 - Lungenretransplantation / Transplantatversagen bei Abstoßung
 - Lungenretransplantation / Transplantatversagen Unspezifisch
 - Lungenretransplantation / Transplantatversagen Obliterative Bronchiolitis
 - Lungenretransplantation / Transplantatversagen obstruktive Verlaufsform
 - Lungenretransplantation / Transplantatversagen andere
 - Lungenretransplantation / Transplantatversagen Primäres Transplantatversagen
 - Lungenretransplantation / restriktives Transplantatversagen
 - Lupus erythematodes, systemischer
 - Lymphangioliomyomatose
 - Lymphatische Interstitielle Pneumonitis
 - Gemischte Bindegewebserkrankung (Mixed connective tissue disease)
 - Obliterative Bronchiolitis (nicht Z.n. Lungentransplantation)
 - obstruktive Lungenerkrankung, chronische
 - Berufserkrankung
 - Paraneoplastische pemphigusassoziierte Lungenerkrankung
 - Polymyositis
 - Portopulmonale Hypertension
 - Primäre Ziliäre Dyskinesie
 - idiopathische pulmonale Hypertension
 - Idiopathic pulmonale Hämosiderose
 - Andere fibrosierende Lungenerkrankung
 - Pulmonale hyalinisierende Granulome
 - Pulmonale Telangiektasie — pulmonale Hypertension
 - Pulmonale Telangiektasie, restriktive
 - Pulmonale Thromboembolie disease
 - Pulmonal Vaskuläre Erkrankung
 - Pulmonale venoocclusive Erkrankung
 - Pulmonalstenose
 - rheumatoide Erkrankung
 - Hypoplastische Lungenerkrankung
 - Sarkoidose

-
- Schwachman-Diamond Syndrom
 - Sklerodermie - Pulmonale Hypertension
 - Sklerodermie, restriktive Verlaufsform
 - Sekundäre Pulmonale Hypertension
 - Silikose
 - Sjögren Syndrom
 - Surfactantprotein B Mangel
 - Teratom
 - Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
 - Tuberöse Sklerose
 - M. Wegener - Bronchiektasie
 - M. Wegener

Anhang II

aus den Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG (Besonderer Teil Lunge) in der Fassung vom 23.01.2010 (Dtsch Ärztebl 2010; 107 (3): A 111), zuletzt geändert am 09.12.2013

Eine Anleitung zur Berechnung des Lung Allocation Score

Wie wird die LAS-Berechnung durchgeführt?

Die Berechnung des LAS umfasst die folgenden Schritte:

- 1. Berechnung der Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeit während der nächsten Jahre**
- 2. Berechnung des Wartelisten-Dringlichkeitswertes**
- 3. Berechnung der Posttransplantations-Überlebenswahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach der Transplantation**
- 4. Berechnung des Posttransplantations-Überlebenswertes**
- 5. Berechnung des primären Zuteilungswertes**
- 6. Angleichung des primären Zuteilungswertes, um LAS zu ermitteln.**

Die einzelnen Schritte werden im Folgenden näher erläutert.

Wie wird der LAS berechnet?

Um das Verfahren zu veranschaulichen, haben wir den LAS für einen hypothetischen Kandidaten ermittelt.

Die nachfolgende Beschreibung der Berechnung des LAS basiert auf der Annahme, dass alle Kenndaten bekannt sind. Mit Ausnahme einiger Schlüsseldaten (z.B. Alter und Diagnose) kann der LAS auch bei fehlenden Kenndaten berechnet werden. Fehlt ein Kennwert, wie z. B. Kreatinin-Wert oder BMI, wird ein Standardwert verwendet. Bei einigen Kenndaten ist der angenommene Standardwert gleich dem Normalwert des fraglichen Kennwertes; bei anderen Kenndaten ist der Standardwert der ungünstigste Wert des fraglichen Kennwertes. Ein Normalwert ist ein Wert, der bei einer in Bezug auf den fraglichen Kennwert gesunden Person gemessen würde. Der ungünstigste Wert ist der Wert in Bezug auf den fraglichen Kennwert, welcher den niedrigsten LAS ergibt. Generell ist der ungünstigste Wert der in Bezug auf den fraglichen Kennwert mögliche Minimal- oder Maximalwert.

HINWEISE:

- Die Parameter-Schätzwerte und Überlebensraten sind auf 6 Stellen hinter dem Komma gerundet. Die gerundeten Werte dienen lediglich der Veranschaulichung. Die in der eigentlichen Berechnung des LAS verwendeten Parameter-Schätzwerte und Überlebenswahrscheinlichkeiten haben bis zu 16 Stellen hinter dem Komma. Der geschätzte LAS gemäß Berechnung nach den in diesem Dokument beschriebenen Methoden kommt dem auf Basis des tatsächlichen Allokationsalgorithmus ermittelten LAS nahe, ist jedoch nicht mit diesem identisch. Kandidaten, die z. Z. auf einer Lungen-Warteliste stehen, sollten ihr Transplantationszentrum um die Übermittlung ihres LAS bitten.
- Die hier verwendeten Parameter-Schätzwerte und Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeiten datieren vom 7. Januar 2009. Die für die Berechnung verwendeten Kenndaten oder Schätzungen werden zwar zukünftig möglicherweise geändert, dies hat jedoch keinen Einfluss auf die grundsätzliche LAS-Berechnungsmethode.

Schrittweise Berechnung des LAS

Schritt 1.

Berechnung der erwarteten Warteliste-Überlebenswahrscheinlichkeit während des nächsten Jahres

$$S_{WL,i}(t) = S_{WL,0}(t) e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}}$$

wobei

$S_{WL,i}(t)$ die erwartete Warteliste-Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t für Kandidat i ist;

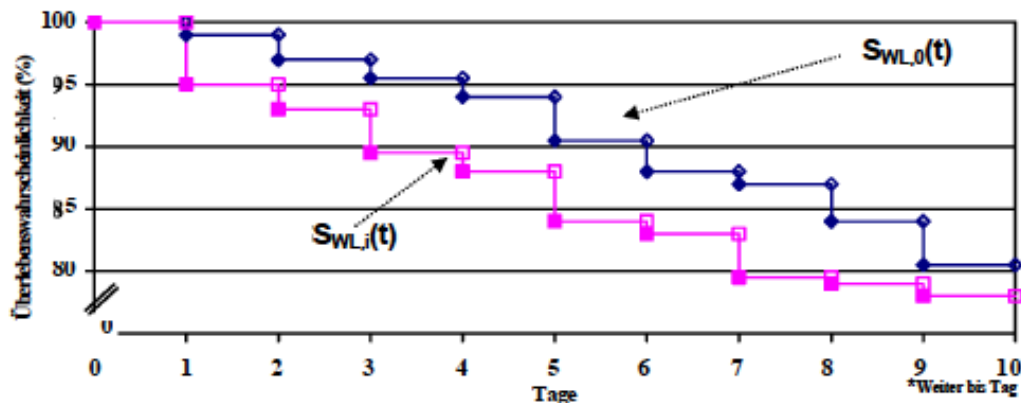
$S_{WL,0}(t)$ Warteliste-Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t ; d.h., die Überlebenswahrscheinlichkeit für einen Kandidaten, bei dem alle Kenndaten gleich den Baseline-Werten (Anhang 1) sind;

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ sind die Parameter-Schätzwerte aus dem Wartelistenmodell (Tabelle 1)

X_j ist der Wert des Kennwerts j für Kandidat i ($j = 1, 2, \dots, p$)

$i = 1, 2, \dots, N$ ist die Kandidatenkennziffer

In diesem Schritt wird die Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeit zu jedem Zeitpunkt ($S_{WL,0}(t)$) gegen die Kenndaten des Kandidaten abgeglichen, um die erwartete Warteliste-Überlebenswahrscheinlichkeit des Kandidaten $S_{WL,i}(t)$ zu ermitteln. Die ermittelte Überlebenswahrscheinlichkeit kann höher oder niedriger als die Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeit sein. Hier ein hypothetisches Beispiel, in dem die erwartete Überlebenswahrscheinlichkeit für Kandidat i niedriger als die Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeit ist.



scheinlichkeit ist.

Um die erwartete Warteliste-Überlebenswahrscheinlichkeit eines Kandidaten während des nächsten Jahres zu berechnen, sind drei Schritte erforderlich:

- (i) Summe aus dem Produkt der Parameter-Schätzwerte und Kennwerte für Kandidat i : $\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}$ (zu β -Werten, siehe Tabelle 1.)
- (ii) Summe in den Exponenten erheben: $e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}}$
- (iii) Den Exponenten auf die Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeit zu allen Zeitpunkten im nächsten Jahr anwenden:

$$S_{WL,0}(t) e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}}$$

(zu Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeitswerten, siehe Anhang 1.)

Tabelle 1. Parameter-Schätzwerte für Wartelistenmodell

Kennwert (X)		Baseline-Wert	β
Alter bei Angebot für Diagnose-Gruppen A,B,C (Jahre)		0 Jahre	0,015097
Alter bei Angebot für Diagnose-Gruppe D (Jahre)		0 Jahre	0,021223
Body-Mass-Index (BMI) (kg/m^2)		0 kg/m^2	-0,051781
Diabetes (ungeachtet Insulin-Abhängigkeit)		keine Diabetes	0,158821
Funktiona- ler Status	Benötigt ein gewisses Maß an Hilfe bei Alltagsak- titäten	Benötigt keine Hilfe bei Alltagsaktivitäten	0,182250
	Benötigt Hilfe bei allen Alltagsaktivitäten	Benötigt keine Hilfe bei Alltagsaktivitäten	0,115024
FVC (Prognose in %)		0%	-0,019675
Systolischer PA-Druck bei Diagnose-Gr. A, C und D (mmHg)		0 mmHg	0,015889
O ₂ -Bedarf bei Ruhe für Diagnose-Gruppe A und D (l/min)		0 l/min	0,187599
O ₂ -Bedarf bei Ruhe für Diagnose-Gruppe B (l/min)		0 l/min	0,040766
O ₂ -Bedarf bei Ruhe für Diagnose-Gruppe C (l/min)		0 l/min	0,125568
6-minütiges Gehen, Distanz < 150 Fuß		Distanz > 150 ft	0,330752
Kontinuierliche mechanische Beatmung		Nicht unter kontinu- ierlicher mechani- scher Beatmung	1,213804
pCO ₂ * (aus arteriellem oder Kapillarblut) – 40 mmHg		40 mmHg	0,005448
Erhöhung von pCO ₂ von 15% oder mehr in einem Zeitraum von 6 Monaten		Keine Änderung oder Änderung von weniger als 15%	0,076370
Diagnose- Gruppe**	Gruppe B	Gruppe A	2,376700
	Gruppe C	Gruppe A	0,943377
	Gruppe D	Gruppe A	0,996936
Detaillierte Diagnose	Bronchiektasie	Gruppe A	0,157212
	Eisenmenger-Syndrom	Gruppe A	-0,627866
	Lymphangiioleiomyomatosis	Gruppe A	-0,197434
	Bronchiolitis obliterans (keine Retransplantation)	Gruppe A	-0,256480
	Pulmonale Fibrose, sonstige	Gruppe A	-0,265233
	Sarkoidose und PA, mittlerer Wert > 30 mmHg	Gruppe A	-0,707346
Sarkoidose und PA, mittlerer Wert ≤ 30 mmHg		Gruppe A	0,455348

* Falls pCO₂ aus venösem Blut ermittelt, 6 subtrahieren, um arteriellen Wert zu erhalten.

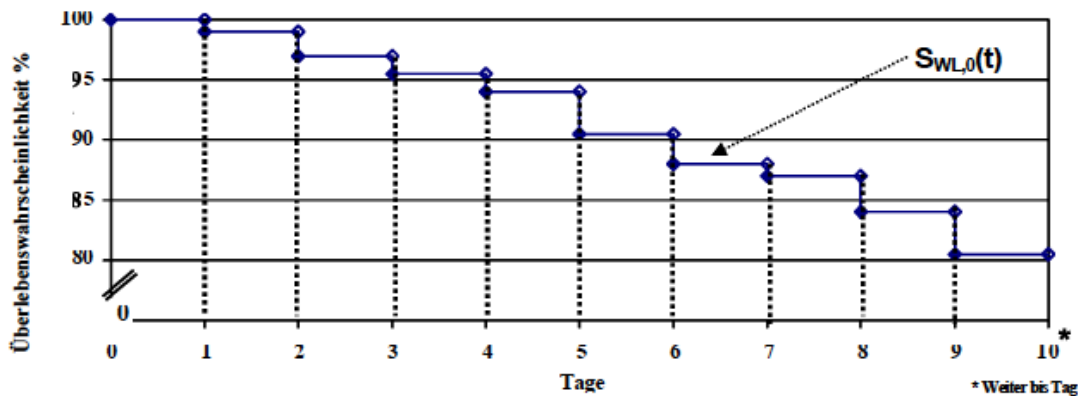
** Diagnose-Gruppen sind wie folgt definiert:

- Gruppe A = Obstruktives Lungenleiden (z.B. Emphysem)
- Gruppe B = Lungengefäßleiden (z.B. primärer Pulmonalhypertonus)
- Gruppe C = Zystofibrose oder Immundefizienzsyndrom
- Gruppe D = Restriktives Lungenleiden (z.B. idiopathische pulmonale Fibrose)

Berechnung des Wartelisten-Dringlichkeitswertes

Der **Wartelisten-Dringlichkeitswert** (WL_i) wird als der Flächeninhalt unterhalb der Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeits-Kurve während des nächsten Jahres auf der Warteliste definiert. Anders ausgedrückt ist es die Anzahl der Tage, die ein Kandidat mit einer spezifischen Kenndatenmenge während des nächsten Jahres auf der Warteliste wahrscheinlich überlebt.

Da die Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeit, $S_{WL,0}(t)$, auf Informationen basiert, die auf täglicher (nicht stündlicher) Grundlage gewonnen werden (z.B. täglich überlebende oder verstorbene Patienten), bleibt die Überlebenswahrscheinlichkeit über den Tag gesehen unverändert. Dies ergibt eine „Kurve“, die in Wirklichkeit aus vielen einzelnen Stufen besteht. So ist auch die Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeits-Kurve des Kandidaten, $S_{WL,i}(t)$, eine Stufenfunktion, allerdings mit verschiedenen hohen Stufen (s. Abb. auf vorheriger Seite).



Im Beispiel kann der Flächeninhalt unter der Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeits-Kurve, $S_{WL,0}(t)$ als Summe der Flächen der Rechtecke berechnet werden, wobei die Breite = 1 Tag und die Höhe = Überlebenswahrscheinlichkeit an diesem Tag ist.

Die Höhe der Rechtecke ändert sich je nach Kenndatensatz eines bestimmten Kandidaten: $S_{WL,0}(t)$ wird durch Berücksichtigung der Kenndaten des Kandidaten zu $S_{WL,i}(t)$. Für Tag 0 bis 1 ist die Höhe des Rechtecks bei Kandidat i $S_{WL,i}(0)$, für Tag 1 bis 2 ist die Höhe $S_{WL,i}(1)$, usw. Die Breite der Rechtecke bleibt bei allen Kandidaten gleich: 1 Tag.

Der Wartelisten-Dringlichkeitswert (WL_i), der Flächeninhalt unterhalb der Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeits-Kurve für das nächste Jahr, kann mathematisch wie folgt ausgedrückt werden:

$$WL_i = \sum_{k=1}^{365} \text{Höhe}_k * \text{Breite}_k = \sum_{k=1}^{365} S_{WL,i}(k-1) * 1 \text{ Tag, für Kandidat i}$$

Theoretisch kann WL_i zwischen 0 Tagen (wenn die erwartete Überlebenswahrscheinlichkeit an Tag 1 = 0 ist) und 365 Tagen (wenn die erwartete Überlebenswahrscheinlichkeit 100 % während des gesamten nächsten Jahres auf der Warteliste ist) liegen. Doch das sind die Extremfälle; die meisten Kandidaten haben einen WL_i -Wert, der größer als 0, aber kleiner als 365 Tage ist.

Schritt 2.

Berechnung der erwarteten Posttransplantations-Überlebenswahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach der Transplantation

$$S_{TX,i}(t) = S_{TX,0}(t) e^{\alpha_1 Y_{1i} + \alpha_2 Y_{2i} + \dots + \alpha_q Y_{qi}}$$

wobei

$S_{TX,i}(t)$ die erwartete Posttransplantations-

Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t für Kandidat i ist;

$S_{TX,0}(t)$ die Baseline-Posttransplantations-

Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t ,

d.h., die Überlebenswahrscheinlichkeit für einen Kandidaten, bei dem alle Kenndaten gleich den Baseline-Werten (Anhang 2) sind;

$\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_q$ sind die Parameter-Schätzwerte aus dem Posttransplantationsmodell (Tabelle 2)

Y_{ji} ist der Wert des Kennwerts j für Kandidat i ($j = 1, 2, \dots, q$)

$i = 1, 2, \dots, N$ ist die Kandidatenkennziffer

Dies ist die gleiche Berechnung, die wir in Schritt 1 durchgeführt haben, doch diesmal gelten die Kenndaten, Parameter-Schätzwerte und Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeit nicht für die Wartezeit, sondern für den Zeitraum nach der Transplantation.

Tabelle 2. Parameter-Schätzwerte für Posttransplantationsmodell

Kennwert (Y)		Baseline-Wert	a
Alter bei Transplantation (Jahre)		0 Jahre	0,003510
Kreatinin-Wert bei Transplantation (mg/dl)		0 mg/dl	0,061986
Funktionaler Status: Benötigt keine oder ein gewisses Maß an Hilfe bei Alltagsaktivitäten		Benötigt Hilfe bei allen Alltagsaktivitäten	-0,488525
FVC für Gruppe B und D (Prognose %)		0%	-0,002751
PCW Mittel >20 mmHg für Diagnose-Gruppe D		< 20 mmHg	0,033046
Kontinuierliche mechanische Beatmung bei Transplantation		Nicht unter kontinuierlicher mechanischer Beatmung	0,312846
Diagnose-Gruppe*	Gruppe B	Gruppe A	0,623207
	Gruppe C	Gruppe A	0,008514
	Gruppe D	Gruppe A	0,413173
Detaillierte Diagnose	Bronchiektasie	Gruppe A	0,056116
	Eisenmenger-Syndrom	Gruppe A	0,393526
	Lymphangiomeleiomyomatosis	Gruppe A	-0,624209
	Bronchiolitis obliterans (keine Retransplantation)	Gruppe A	-0,443786
	Pulmonale Fibrose, sonstige	Gruppe A	0,172243
	Sarkoidose und PA, mittlerer Wert > 30 mmHg	Gruppe A	-0,122351
	Sarkoidose und PA, mittlerer Wert < 30 mmHg	Gruppe A	-0,016505

* Diagnose-Gruppen sind wie folgt definiert:

Gruppe A = Obstruktives Lungenleiden (z.B. Emphysem)

Gruppe B = Lungengefäßleiden (z.B. primärer Pulmonalhypertonus)

Gruppe C = Zystofibrose oder Immunmangelsyndrom

Gruppe D = Restriktives Lungenleiden (z.B. idiopathische pulmonale Fibrose)

Wie bei der Berechnung der Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeit in Schritt 1 erfordert auch die Berechnung der erwarteten Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Transplantation 3 separate Schritte:

- (i) Summe aus dem Produkt der Parameter-Schätzwerte und Kennwerte für Kandidat i: $\alpha_1 Y_{1i} + \alpha_2 Y_{2i} + \dots + \alpha_q Y_{qi}$ (zu α -Werten, siehe Tabelle 2.)
- (ii) Summe in den Exponenten erheben: $e^{\alpha_1 Y_{1i} + \alpha_2 Y_{2i} + \dots + \alpha_q Y_{qi}}$
- (iii) Den Exponenten auf die Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeit zu allen Zeitpunkten im nächsten Jahr anwenden:
 $S_{TX,0}(t) e^{\alpha_1 Y_{1i} + \alpha_2 Y_{2i} + \dots + \alpha_q Y_{qi}}$
 (zu Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeiten, siehe Anhang 2)

Schritt 3.

Berechnung des Posttransplantations-Überlebenswertes

Die Logik dieser Berechnung entspricht derjenigen der Wartelistenseite. Der **Posttransplantations-Überlebenswert** für Kandidat i (PT_i) ist der Flächeninhalt unterhalb der Posttransplantations-Überlebenswahrscheinlichkeits-Kurve für das erste Jahr. Er kann durch Addierung der Flächen der Rechtecke der Höhe von $S_{TX,i}(t)$ und der Breite von 1 Tag berechnet werden.

$$PT_i = \sum_{k=1}^{365} \text{Höhe}_k * \text{Breite}_k = \sum_{k=1}^{365} S_{TX,i}(k-1) * 1 \text{ Tag, für Kandidat i}$$

Wie bei WL_i reicht das theoretische Spektrum des PT_i von 0 Tagen bis 365 Tage, wobei die meisten Kandidaten einen Wert irgendwo dazwischen erzielen.

Schritt 4.

Berechnung des primären Zuteilungswertes

Der **Transplantat-Nutzwert** für Kandidat i ($Nutzwert_i$) ist:

$$\begin{aligned} \text{Nutzwert}_i &= PT_i - WL_i \\ &= \text{erwartete Überlebenstage während des 1. Jahres nach der Transplantation} - \text{erwartete Überlebenstage während zusätzlichen Jahres auf der Warteliste} \\ &= \text{zusätzliche Überlebenstage mit Transplantat verglichen mit keinem Transplantat} \end{aligned}$$

Der **primäre Zuteilungswert** für Kandidat i (Primärwert_i) ist:

$$\begin{aligned} \text{Primärwert}_i &= \text{Nutzwert}_i - WL_i \\ &= PT_i - 2 * WL_i \end{aligned}$$

Da sich sowohl WL_i als auch PT_i zwischen 0 und 365 bewegen, reicht der Primärwert von -730 bis 365.

Schritt 5.

Angleichung des primären Zuteilungswertes, um LAS zu ermitteln

Um einen Endwert zwischen 0 und 100 zu ermitteln, muss der Primärwert angeglichen werden.

Nach der Angleichung sollte der Primärwert von -730 einem LAS von 0 und ein Primärwert von 365 einem LAS von 100 entsprechen.

Deshalb wird wie folgt angeglichen:

$$\begin{aligned}\text{LAS}_i &= 100 * \frac{[\text{Primärwert}_i - \text{Minimum}]}{\text{Bereich}} \\ &= 100 * \frac{[\text{Primärwert}_i - (-730)]}{1095} \\ &= 100 * \frac{[\text{Primärwert}_i + 730]}{1095}\end{aligned}$$

Beispiel

Angenommen, der Kandidat Z hat den folgenden Satz von Kenndaten:

Kennwert	Wert für Kandidat Z
Diagnose	Emphysem (Gruppe A)
Alter	51 Jahre
Größe	5 ft. 8 in. (1,727 m)
Gewicht	165 lbs (74,84 kg)
Diabetes	kein Diabetiker
Funktionaler Status	Benötigt keine Hilfe bei alltäglichen Aktivitäten (AA)
FVC (Prognose in %)	50%
Systolischer PA-Druck	40 mmHg
PCW-Druck	10 mmHg
O ₂ -Bedarf bei Ruhe	2 l/min
Sechsminütige Gehdistanz	800 ft
Kontinuierliche mechanische Beatmung	Nicht unter kontinuierlicher mechanischer Beatmung
pCO ₂	52 mmHg
Erhöhung bei pCO ₂ (%)	30%
Kreatinin	1,0 mg/dl

$$\begin{aligned}\text{BMI} &= \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2 \\ &= 0,84 \text{ kg} / (1,727 \text{ m})^2 \\ &= 25,092799 \text{ kg/m}^2\end{aligned}$$

Beispiel - Schritt 1.

Berechnung der Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeit

$$S_{WL,Z}(t) = S_{WL,0}(t) e^{\beta_1 X_{1Z} + \beta_2 X_{2Z} + \dots + \beta_p X_{pZ}}$$

a) Zunächst den Exponenten berechnen: $\beta_1 X_{1Z} + \beta_2 X_{2Z} + \dots + \beta_p X_{pZ}$

Kennwert	Wert für Kandidat Z (X_{pz}^i)	β_p	$\beta_p X_{pz}$
Alter bei Angebot für Diagnose-Gruppen A,B,C (Jahre)	51	0,015097	0,769947
Alter bei Angebot für Diagnose-Gruppe D (Jahre)	0	0,021223	0
BMI (kg/m ²)	25,092799	-0,051781	-1,29933
Diabetes (ungeachtet einer Insulin-Abhängigkeit)	0	0,158821	0
Funktionaler Status	Benötigt ein gewisses Maß an Hilfe bei AA	0	0
	Benötigt Hilfe bei allen AA	0	0
FVC (Prognose in %)	50	-0,019675	-0,98375
Systolischer PA-Druck bei Diagnose-Gruppe A, C, und D (mmHg)	40	0,015889	0,63556
O ₂ -Bedarf bei Ruhe für Diagnose-Gruppe A und D (l/min)	2	0,187599	0,375198
O ₂ -Bedarf bei Ruhe für Diagnose-Gruppe B (l/min)	0	0,040766	0
O ₂ -Bedarf bei Ruhe für Diagnose-Gruppe C (l/min)	0	0,125568	0
6-minütige Gehdistanz < 150 Fuß	0	0,330752	0
Kontinuierliche mechanische Beatmung	0	1,213804	0
pCO ₂ – 40 mmHg	12	0,005448	0,065376
Erhöhung bei pCO ₂ > 15%	1	0,076370	0,076370
Diagnose-Gruppe	Gruppe B	0	2,376700
	Gruppe C	0	0,943377
	Gruppe D	0	0,996936
	Gruppe E	0	0,157212
Detaillierte Diagnose	Bronchiektasie	0	0,157212
	Eisenmenger-Syndrom	0	-0,627866
	Lymphangioleiomyomatosis	0	-0,197434
	Bronchiolitis obliterans (keine Retransplantation)	0	-0,256480
	Pulmonale Fibrose, sonstige	0	-0,265233
	Sarkoidose und PA, mittlerer Wert > 30 mmHg	0	-0,707346
	Sarkoidose und PA, mittlerer Wert ≤ 30 mmHg	0	0,455348
GESAMT	$\beta_1 X_{1Z} + \beta_2 X_{2Z} + \dots + \beta_p X_{pZ} =$		-0,360629

Hinweis: Ist der Kennwert dichotom (z.B. ja/nein) und bei dem Kandidaten nicht zutreffend, ist der Wert von X gleich 0. Weist der Kandidat den Kennwert auf, ist X = 1.

b) Den Exponenten erheben: $e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}} = e^{-0,360629} = 0,697238$

c) Berechnung der Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeit zu jedem Zeitpunkt für Kandidat Z

(Baseline-Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeit aus Anhang 1 entnommen)

Zeit (Tage) = t	Baseline-Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeit = $S_{WL,0}(t)$	$S_{WL,Z}(t) = S_{WL,0}(t)^{0,667006}$
0	1	1
0	0,999468	0,999539
1	0,998841	0,998995
2	0,998204	0,998443
3	0,997649	0,997961
4	0,997112	0,997149
5	0,996239	0,996738
6	0,995858	0,996408

7	0,995472	0,996073
8	0,994889	0,995567
9	0,994101	0,994884
10	0,993705	0,994540
...
364	0,902917	0,915264
$\Sigma S_{WL} = WL$	346,265635 Tage	351,804123 Tage

Beispiel - Schritt 2.

Berechnung des Wartelisten-Dringlichkeitsmaßes:

$$WL_z = \sum_{k=1}^{365} S_{WL,z} (k - 1) * 1 \text{ Tag} = 351,804123 \text{ Tage}$$

Beispiel - Schritt 3.

Berechnung der Posttransplantations-Überlebenswahrscheinlichkeit im ersten Jahr nach der Transplantation:

$$S_{TX,Z}(t) = S_{TX,0}(t) e^{a_1 Y_{1z} + a_2 Y_{2z} + \dots + a_q Y_{qz}}$$

a) Zunächst den Exponenten berechnen: $a_1 Y_{1z} + a_2 Y_{2z} + \dots + a_q Y_{qz}$

Kennwert		Wert für Kandidat Z (Y_{qz}^\dagger)	a_q	$a_q * Y_{qz}$
Alter bei Transplantation (Jahre)		51	0,003510	0,179010
Kreatinin-Wert bei Transplantation (mg/dl)		1,0	0,061986	0,061986
Benötigt keine oder ein gewisses Maß an Hilfe bei AA		1	-0,488525	-0,488525
FVC für Gruppe B und D (Prognose %)		0	-0,002751	0
PCW Mittel ≥ 20 mmHg für Diagnose-Gruppe D		0	0,033046	0
Kontinuierliche mechanische Beatmung		0	0,312846	0
Diagnose-Gruppe	Gruppe B	0	0,623207	0
	Gruppe C	0	0,008514	0
	Gruppe D	0	0,413173	0
Detaillierte Diagnose	Bronchiektasie	0	0,056116	0
	Eisenmenger-Syndrom	0	0,393526	0
	Lymphangioliomyomatosis	0	-0,624209	0
	Bronchiolitis obliterans (keine Retransplantation)	0	-0,443786	0
	Pulmonale Fibrose, sonstige	0	0,172243	0
	Sarkoidose und PA, mittlerer Wert > 30 mmHg	0	-0,122351	0
	Sarkoidose und PA, mittlerer Wert ≤ 30 mmHg	0	-0,016505	0
GESAMT		$\beta_1 X_{1z} + \beta_2 X_{2z} + \dots + \beta_p X_{pz} = -0,247529$		

\dagger Hinweis: Ist der Kennwert dichotom (z.B. ja/nein) und bei dem Kandidaten nicht zutreffend, ist der Wert von Y gleich 0. Weist der Kandidat den Kennwert auf, ist Y = 1.

b) Den Exponenten erheben:

$$e^{a_1 Y_{1i} + a_2 Y_{2i} + \dots + a_q Y_{qi}} = e^{-0,247529} = 0,780728$$

c) Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Transplantation zu jedem Zeitpunkt für Kandidat Z

(Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Transplantation aus Anhang 2 entnommen.)

Zeit (Tage) = t	Baseline-Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Transplantation = $S_{TX,o}(t)$	$S_{TX,z}(t) = S_{TX,o}(t)^{0,780728}$
0	1	1
0	0,994709	0,995867
1	0,988348	0,990891
2	0,985519	0,988676
3	0,983042	0,986736
4	0,980918	0,985071
5	0,979148	0,983683
6	0,978439	0,983127
7	0,977022	0,982015
8	0,974540	0,980067
9	0,972058	0,978117
10	0,970283	0,995867
...		
364	0,802510	0,842174
$\sum S_{TX} = PT$	317,449122 Tage	327,238539 Tage

Beispiel - Schritt 4.

Berechnung des Posttransplantations-Überlebenswertes:

$$PT_i = \sum_{k=1}^{365} S_{TX,i}(k-1) * 1 \text{ Tag} = 327,238539 \text{ Tage}$$

Beispiel - Schritt 5.

Berechnung des primären Zuteilungswertes:

$$\begin{aligned} \text{Primärwert}_i &= PT_i - 2 * WL_i \\ &= 327,238539 - 2 * 351,804123 \\ &= -376,369707 \end{aligned}$$

Beispiel - Schritt 6.

Angleichung des primären Zuteilungswertes, um LAS zu ermitteln:

$$\begin{aligned} \text{LAS} &= \frac{100 * [\text{Primärwert}_i + 730]}{1095} \\ &= \frac{100 * [-37,369707 + 730]}{1095} \\ &= 32,295004 \end{aligned}$$

Baseline-Wartelisten-Überlebenswahrscheinlichkeit (WLÜLW)

Zeit (Tage)	WLÜLW	Zeit (Tage)	WLÜLW	Zeit (Tage)	WLÜLW	Zeit (Tage)	WLÜLW	Zeit (Tage)	WLÜLW	Zeit (Tage)	WLÜLW
0	1,000000	61	0,978241	123	0,964647	185	0,949266	247	0,931258	309	0,916383
0	0,999468	62	0,977998	124	0,964084	186	0,948939	248	0,931258	310	0,916383
1	0,998841	63	0,977876	125	0,963943	187	0,948446	249	0,931258	311	0,915969
2	0,998204	64	0,977387	126	0,963520	188	0,948116	250	0,931073	312	0,915969
3	0,997649	65	0,977264	127	0,963378	189	0,947785	251	0,930701	313	0,915762
4	0,996712	66	0,977019	128	0,963237	190	0,947785	252	0,930515	314	0,915762
5	0,996239	67	0,976896	129	0,963237	191	0,947287	253	0,930515	315	0,915762
6	0,995858	68	0,976649	130	0,962810	192	0,947120	254	0,930515	316	0,915762
7	0,995472	69	0,976152	131	0,962667	193	0,946787	255	0,930328	317	0,915553
8	0,994889	70	0,976152	132	0,962382	194	0,946619	256	0,929579	318	0,915343
9	0,994101	71	0,976027	133	0,961522	195	0,946117	257	0,929391	319	0,914924
10	0,993705	72	0,975529	134	0,961522	196	0,946117	258	0,928825	320	0,914924
11	0,993106	73	0,975154	135	0,960946	197	0,945612	259	0,928258	321	0,914924
12	0,992502	74	0,975028	136	0,960801	198	0,944937	260	0,928068	322	0,914924
13	0,992194	75	0,974652	137	0,960512	199	0,944937	261	0,927497	323	0,914502
14	0,991783	76	0,974526	138	0,960222	200	0,944768	262	0,927115	324	0,914502
15	0,991368	77	0,974274	139	0,959929	201	0,944768	263	0,927115	325	0,913655
16	0,990846	78	0,974020	140	0,959783	202	0,944599	264	0,927115	326	0,913442
17	0,990530	79	0,973893	141	0,959490	203	0,944091	265	0,927115	327	0,913017
18	0,990424	80	0,973765	142	0,958903	204	0,943751	266	0,927115	328	0,912378
19	0,990001	81	0,973765	143	0,958606	205	0,943581	267	0,926923	329	0,911521
20	0,989788	82	0,973637	144	0,958606	206	0,943241	268	0,926923	330	0,911521
21	0,989573	83	0,973509	145	0,958309	207	0,942729	269	0,926731	331	0,911090
22	0,989357	84	0,973123	146	0,958161	208	0,942559	270	0,926538	332	0,910657
23	0,989140	85	0,972866	147	0,957862	209	0,942388	271	0,926345	333	0,910223
24	0,989031	86	0,972737	148	0,957563	210	0,942217	272	0,926345	334	0,909790
25	0,988596	87	0,972349	149	0,957412	211	0,941705	273	0,926151	335	0,909790
26	0,988269	88	0,972349	150	0,957110	212	0,941533	274	0,925569	336	0,909135
27	0,988160	89	0,972219	151	0,956807	213	0,941190	275	0,925180	337	0,908479
28	0,987721	90	0,972089	152	0,956503	214	0,940675	276	0,924402	338	0,908260
29	0,987390	91	0,971568	153	0,956199	215	0,940158	277	0,924207	339	0,908041
30	0,987059	92	0,971306	154	0,955741	216	0,939469	278	0,924012	340	0,907600
31	0,986615	93	0,971044	155	0,955434	217	0,939123	279	0,923620	341	0,907160
32	0,986390	94	0,971044	156	0,955127	218	0,938777	280	0,923424	342	0,906939
33	0,986052	95	0,971044	157	0,954973	219	0,938082	281	0,923031	343	0,906939
34	0,985713	96	0,970781	158	0,954665	220	0,938082	282	0,922638	344	0,906717
35	0,985487	97	0,970517	159	0,954355	221	0,937908	283	0,922440	345	0,906052
36	0,985147	98	0,970119	160	0,954355	222	0,937384	284	0,922045	346	0,905607
37	0,985033	99	0,969854	161	0,953888	223	0,937209	285	0,922045	347	0,905607
38	0,984692	100	0,969587	162	0,953107	224	0,937209	286	0,921846	348	0,905607
39	0,984236	101	0,969454	163	0,952950	225	0,937033	287	0,921250	349	0,905385
40	0,983893	102	0,969454	164	0,952950	226	0,936505	288	0,921250	350	0,905385
41	0,983433	103	0,969186	165	0,952480	227	0,936505	289	0,921050	351	0,905385
42	0,982972	104	0,968916	166	0,952480	228	0,936328	290	0,921050	352	0,905162
43	0,982972	105	0,968512	167	0,952323	229	0,935796	291	0,921050	353	0,904938
44	0,982044	106	0,968106	168	0,951847	230	0,935618	292	0,920850	354	0,904715
45	0,981928	107	0,967835	169	0,951847	231	0,935618	293	0,920247	355	0,904268
46	0,981695	108	0,967699	170	0,951847	232	0,935440	294	0,919845	356	0,904268
47	0,981461	109	0,967562	171	0,951688	233	0,935261	295	0,919845	357	0,904044
48	0,981109	110	0,967425	172	0,951369	234	0,934541	296	0,919643	358	0,904044
49	0,980991	111	0,967151	173	0,951209	235	0,934181	297	0,919643	359	0,904044
50	0,980638	112	0,967151	174	0,951049	236	0,934181	298	0,918834	360	0,903594
51	0,980638	113	0,967014	175	0,951049	237	0,934000	299	0,918631	361	0,903594
52	0,980638	114	0,967014	176	0,950566	238	0,933456	300	0,918428	362	0,903369
53	0,980520	115	0,966738	177	0,950405	239	0,933092	301	0,918224	363	0,903143
54	0,980165	116	0,966461	178	0,950244	240	0,932728	302	0,918224	364	0,902917
55	0,979569	117	0,966322	179	0,950244	241	0,932728	303	0,918021		
56	0,979329	118	0,966183	180	0,950244	242	0,932545	304	0,917612		
57	0,979209	119	0,965905	181	0,950244	243	0,932362	305	0,917203		
58	0,979089	120	0,965068	182	0,950081	244	0,932178	306	0,917203		
59	0,978726	121	0,964928	183	0,949755	245	0,931995	307	0,916588		
60	0,978363	122	0,964647	184	0,949266	246	0,931627	308	0,916583		

Baseline-Posttransplantations-Überlebenswahrscheinlichkeit (TXÜLW)

Zeit (Tage)	TXÜLW	Zeit (Tage)	TXÜLW	Zeit (Tage)	TXÜLW	Zeit (Tage)	TXÜLW	Zeit (Tage)	TXÜLW	Zeit (Tage)	TXÜLW
0	1,000000	61	0,917466	123	0,887385	185	0,861943	247	0,841525	309	0,820030
0	0,994709	62	0,916392	124	0,887027	186	0,860510	248	0,841525	310	0,820030
1	0,988348	63	0,915318	125	0,886310	187	0,860510	249	0,841525	311	0,819672
2	0,985519	64	0,914244	126	0,885952	188	0,860510	250	0,841166	312	0,819315
3	0,983042	65	0,913528	127	0,885952	189	0,860152	251	0,840808	313	0,819315
4	0,980918	66	0,912812	128	0,885593	190	0,860152	252	0,840808	314	0,819315
5	0,979148	67	0,911738	129	0,885235	191	0,859077	253	0,840450	315	0,818957
6	0,978439	68	0,911380	130	0,885235	192	0,858361	254	0,840450	316	0,818241
7	0,977022	69	0,911022	131	0,885235	193	0,857286	255	0,839733	317	0,817883
8	0,974540	70	0,909590	132	0,885235	194	0,856928	256	0,839017	318	0,817526
9	0,972058	71	0,908874	133	0,883802	195	0,856928	257	0,839017	319	0,817526
10	0,970283	72	0,907800	134	0,883086	196	0,856928	258	0,839017	320	0,816095
11	0,968508	73	0,907084	135	0,883086	197	0,856928	259	0,837941	321	0,815380
12	0,966377	74	0,906726	136	0,883086	198	0,855853	260	0,837225	322	0,815022
13	0,964244	75	0,906011	137	0,882012	199	0,855853	261	0,836866	323	0,815022
14	0,963889	76	0,905653	138	0,882012	200	0,855853	262	0,836508	324	0,815022
15	0,961756	77	0,905653	139	0,881654	201	0,855495	263	0,836149	325	0,814664
16	0,961756	78	0,905295	140	0,881295	202	0,854420	264	0,835433	326	0,813591
17	0,959621	79	0,904579	141	0,879862	203	0,854420	265	0,835074	327	0,812876
18	0,958197	80	0,903147	142	0,879862	204	0,854420	266	0,835074	328	0,812160
19	0,957486	81	0,903147	143	0,879504	205	0,854061	267	0,835074	329	0,812160
20	0,956417	82	0,902430	144	0,879146	206	0,853703	268	0,834716	330	0,811803
21	0,954992	83	0,901714	145	0,878071	207	0,853345	269	0,834358	331	0,811803
22	0,953923	84	0,900998	146	0,878071	208	0,853345	270	0,833999	332	0,811445
23	0,953567	85	0,900998	147	0,877713	209	0,852628	271	0,833999	333	0,811087
24	0,951428	86	0,900640	148	0,876638	210	0,852628	272	0,833282	334	0,811087
25	0,949288	87	0,899924	149	0,876279	211	0,851912	273	0,832924	335	0,810729
26	0,947148	88	0,899566	150	0,876279	212	0,850837	274	0,832924	336	0,810729
27	0,946435	89	0,899208	151	0,875921	213	0,850837	275	0,831849	337	0,810014
28	0,945364	90	0,899208	152	0,875562	214	0,850479	276	0,831849	338	0,809299
29	0,943579	91	0,898850	153	0,874846	215	0,849763	277	0,831490	339	0,809299
30	0,942150	92	0,898492	154	0,874128	216	0,849763	278	0,830774	340	0,808942
31	0,941079	93	0,898133	155	0,873411	217	0,849763	279	0,830415	341	0,808942
32	0,940365	94	0,898133	156	0,873411	218	0,849763	280	0,830415	342	0,808942
33	0,938936	95	0,897059	157	0,872694	219	0,849047	281	0,830057	343	0,808584
34	0,938221	96	0,897059	158	0,871977	220	0,849047	282	0,829699	344	0,808584
35	0,937149	97	0,896700	159	0,871977	221	0,848689	283	0,829341	345	0,807869
36	0,936792	98	0,895625	160	0,871260	222	0,848689	284	0,828625	346	0,807869
37	0,936434	99	0,894908	161	0,871260	223	0,848330	285	0,828266	347	0,807869
38	0,934647	100	0,894192	162	0,870184	224	0,847614	286	0,827908	348	0,807512
39	0,933931	101	0,893833	163	0,869467	225	0,846898	287	0,827550	349	0,807512
40	0,932143	102	0,893833	164	0,869109	226	0,846540	288	0,827550	350	0,807512
41	0,930712	103	0,893475	165	0,868750	227	0,846181	289	0,827550	351	0,807512
42	0,929996	104	0,893117	166	0,868750	228	0,846181	290	0,826475	352	0,807512
43	0,929281	105	0,893117	167	0,868392	229	0,846181	291	0,826475	353	0,807155
44	0,928207	106	0,892758	168	0,868033	230	0,846181	292	0,826475	354	0,806440
45	0,927849	107	0,892042	169	0,867317	231	0,846181	293	0,826117	355	0,806440
46	0,926060	108	0,892042	170	0,867317	232	0,846181	294	0,825759	356	0,805368
47	0,925702	109	0,890967	171	0,867317	233	0,845107	295	0,825401	357	0,804654
48	0,925702	110	0,890250	172	0,866600	234	0,845107	296	0,825401	358	0,804654
49	0,924628	111	0,890250	173	0,866600	235	0,845107	297	0,824684	359	0,804654
50	0,924628	112	0,890250	174	0,866600	236	0,844749	298	0,824684	360	0,804296
51	0,924270	113	0,890250	175	0,866241	237	0,844391	299	0,823610	361	0,802867
52	0,922121	114	0,890250	176	0,865883	238	0,844032	300	0,823610	362	0,802867
53	0,921763	115	0,889892	177	0,864450	239	0,844032	301	0,823610	363	0,802867
54	0,920688	116	0,889892	178	0,864450	240	0,844032	302	0,822894	364	0,802510
55	0,920330	117	0,889892	179	0,863733	241	0,843674	303	0,822894		
56	0,919614	118	0,889534	180	0,863017	242	0,843674	304	0,822536		
57	0,918898	119	0,888817	181	0,863017	243	0,843316	305	0,822178		
58	0,918898	120	0,888101	182	0,862659	244	0,842958	306	0,821820		
59	0,918540	121	0,888101	183	0,861943	245	0,842241	307	0,821104		
60	0,918540	122	0,887385	184	0,861943	246	0,841525	308	0,820746		

Anhang III

Tabelle 1 Diagnosen der High-LAS-Patienten

Diagnosen (n (%))	Gesamt (n=27)	Prä-LAS (n=11)	Post-LAS (n=16)
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	19 (70)	9 (82)	10 (63)
COPD/Emphysem	1 (4)	0 (0)	1 (6)
Cystische Fibrose (CF)	2 (7)	0 (0)	2 (13)
Andere	4 (15)	2 (18)	2 (13)
Retransplantation (Re-LTx)	1 (4)	0 (0)	1 (6)

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Tabelle 2 Lung Allocation Score (LAS) der prä- bzw. post-LAS-Kohorte nach Diagnosegruppen

LAS nach Diagnosen	Gesamt (n=100)	Prä-LAS (n=50)	Post-LAS (n=50)
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	51 [46;64]	49 [45,5;56]	58 [49;68]
COPD/Emphysem	34 [33;41]	33 [32,5;34]	38 [33;45]
Cystische Fibrose (CF)	44 [40;48]	42 [41;45]	48 [40;48]
Andere	39 [36;49]	39 [36;48]	45 [36;49]
Retransplantation (Re-LTx)	43 [39;46]	41 [38;44]	63 [na;na]

Median [Quartile]; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, na = not available

Tabelle 3 Diagnosen der Prä-LAS-Patienten im HU-Status

Diagnosen (n (%))	Prä-LAS-Patienten im HU-Status (n=38)
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	20 (53)
COPD/Emphysem	3 (8)
Cystische Fibrose (CF)	5 (13)
Andere	6 (16)
Retransplantation (Re-LTx)	4 (11)

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Tabelle 4 Anteil der HU-Patienten an den jeweiligen Diagnosegruppen der prä-LAS-Kohorte

Diagnosen (n (%))	Prä-LAS-Patienten im HU-Status
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) (n=22)	20 (91)
COPD/Emphysem (n=8)	3 (38)
Cystische Fibrose (CF) (n=8)	5 (63)
Andere (n=8)	6 (75)
Retransplantation (Re-LTx) (n=4)	4 (100)

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Tabelle 5 Anteil der High-LAS-Patienten an den jeweiligen Diagnosegruppen in der post-LAS-Kohorte

Diagnosen (n (%))	Post-LAS-Patienten mit High-LAS
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) (n=16)	10 (63)
COPD/Emphysem (n=15)	1 (7)
Cystische Fibrose (CF) (n=9)	2 (22)
Andere (n=9)	2 (22)
Retransplantation (Re-LTx) (n=1)	1 (100)

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

17. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Julia Paulina Holzborn, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Implementierung des Lung Allocation Score in Deutschland:
Auswirkungen auf das Outcome nach Lungentransplantation
am Transplantationszentrum Großhadern

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.06.2017

Julia Holzborn

18. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Schramm für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und die jederzeit sehr freundliche und wertvolle Unterstützung.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Kneidinger für die gute Zusammenarbeit, der mir als wissenschaftlicher Betreuer stets zur Seite stand sowie den Damen der Transplantationsambulanz des Klinikums Großhadern.

Ohne meine großartigen Eltern, meinen überaus geduldigen Mann und meinen liebevollen Sohn wäre ich nach einem langen Weg wohl nicht am Ziel angekommen – ich kann ihnen daher gar nicht genug dafür danken!